



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

A DOR NEUROPÁTICA E OS SEUS ALVOS TERAPÊUTICOS

Trabalho submetido por
Lara Nóbrega de Oliveira
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Doutora Véronique Harrington Sena

Outubro de 2013

Á minha mãe e heroína, que sempre acreditou...
e cuja a presença me acompanha em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, a Doutora Véronique Harrington Sena, pelo estímulo, pelas preciosas sugestões críticas, pelo exemplar acompanhamento, pela partilha de saber e apoio dados na elaboração desta monografia, essenciais para a progressão deste trabalho.

Aos docentes do MICEF, por todo profissionalismo e transmissão de conhecimento.

Aos farmacêuticos do Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, por me terem recebido de braços abertos, por todo o apoio, transmissão de conhecimento e amizade.

À minha mãe, por todos os momentos dedicados a mim, pelas palavras, pelos conselhos, pelo amor, pela honestidade, pelo afeto, pela amizade... por ser a minha luz.

Ao Tiago, a minha alma gémea, pelo apoio e carinho diários, pelas palavras doces e pela transmissão de confiança e de força, em todos os momentos.

À minha mana Silvia, ao Pedro e ao Paulo, pelo apoio incondicional e pelas jantaradas e momentos de descontração que me proporcionaram.

À Carla, por todo carinho e pela sua preciosa ajuda na concretização desta monografia.

À Tété, por todo o carinho e pelas velinhas que acendeu á sua Santinha por mim.

Às minhas grandes companheiras Sara, Célia e Zaida, por tornarem estes últimos anos de estudo tão deliciosos e as noites de estudo mais fáceis, pela partilha de conhecimento, pelo apoio nos momentos mais negros e pela amizade linda que construímos.

Às minhas grandes amigas Soraia, Filipa e Inês, por perdoarem a minha indisponibilidade para os nossos cafezinhos, por aguentarem as minhas chatices e momentos de stresse, os meus choros sem motivo e os com motivo também... enfim pela sua eterna amizade.

RESUMO

A dor neuropática surge como consequência direta de uma lesão ou alteração do funcionamento do sistema nervoso periférico e/ou do sistema nervoso central. É normalmente acompanhada de sintomas negativos e positivos, em que os primeiros se traduzem num déficite sensorial e motor, sendo desagradáveis embora não provoquem dor e os segundos podem apresentar-se de forma espontânea ou evocada, podendo provocar dor.

A dor neuropática é geralmente uma condição crónica, causando grande sofrimento e incapacidade, transformando-se num grave problema de saúde pública por representar mais de 350000000 pessoas a nível mundial e só no ano de 2010, nos EUA um custo de 2,4 bilhões de dólares, razão pela qual é urgente descobrir os mecanismos que a desencadeiam e desenvolver novas terapêuticas mais eficazes.

Nos últimos anos, foram descobertos vários mecanismos subjacentes a estes sintomas: a sensibilização de nociceptores, a alteração da excitabilidade das vias aferentes, a facilitação dos sinais pronociceptivos na medula espinhal, as alterações dos neurónios inibitórios e das vias de controlo da dor e a reorganização dos neurónios do sistema nervoso central.

Esta monografia tem como objetivo expor estes mecanismos fisiopatológicos complexos, bem como as opções terapêuticas disponíveis e putativas para esta condição á luz do conhecimento atual.

Palavras-chave: Dor neuropática; etiologia da dor neuropática; mecanismos da dor neuropática; tratamento da dor neuropática;

ABSTRACT

Neuropathic pain arises as a direct consequence of a lesion or alteration of the peripheral nervous system and/or central nervous system. It is usually accompanied by negative and positive symptoms, in which the first appear as sensory and motor deficit, being unpleasant though not causing pain, whereas the second can appear spontaneously or evoked, which may cause pain.

Neuropathic pain is generally a chronic condition, causing great suffering and disability, becoming a serious public health problem because it represents more than 3500000 people worldwide, and only in 2010, in the USA, it represented a cost of \$2.4 billion, that is why it is so urgent to discover the mechanisms that trigger and develop new and more effective therapeutics.

In recent years several mechanisms underlying these symptoms were discovered: the sensitization of nociceptors, the changing the excitability of afferent channels, the facilitation of pronociceptives signals in the spinal cord, the changes of inhibitory neurons and the means of pain control and the reorganization of central nervous system neurons.

This monograph aims to expose these complex pathophysiological mechanisms, as well as the putative therapeutic options available for this condition in the light of current knowledge.

Keywords: Neuropathic pain; neuropathic pain etiology; neuropathic pain mechanisms; neuropathic pain treatment;

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	13
ÍNDICE DE TABELAS.....	14
LISTA DE ABREVIATURAS	15
1. INTRODUÇÃO.....	17
2. A DOR NEUROPÁTICA.....	18
3. DIAGNÓSTICO, SINAIS E SINTOMAS DA DOR NEUROPÁTICA.....	19
4. EPIDEMIOLOGIA.....	21
5. NEUROFISIOLOGIA DA DOR.....	22
6. TRANSMISSÃO DA INFORMAÇÃO DOLOROSA	22
6.1. Da periferia para o SNC.....	22
6.2. Vias nociceptivas ascendentes	23
6.2.1. Trato Neoespinotalâmico	23
6.2.2. Trato paleoespinotalâmico	24
6.3. Sistema Modulador da dor: vias descendentes	25
7. MECANISMOS DA DOR NEUROPÁTICA	28
7.1. Sensibilização de nociceptores	28
7.2. Alteração da excitabilidade das vias aferentes	31
7.3. Facilitação dos sinais pronociceptivos na medula espinhal.....	32
7.4. Alterações dos neurónios inibitórios.....	35
7.5. Alteração do sistema nervoso simpático.....	37
7.6. Reorganização do SNC	39
8. O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOR NEUROPÁTICA	45
8.1. Antidepressivos.....	46
8.1.1. Antidepressivos Tricíclicos (ADT)	46
8.1.2. Inibidores de recaptção seletivos da serotonina e noradrenalina(IRSSN)..	51
8.1.3. Outros antidepressivos: Inibidores da recaptção da serotonina (IRSS) e Inibidores da recaptção da noradrenalina e dopamina	52
8.2. Anticonvulsivantes.....	53
8.2.1. Gabapentina e pregabalina	53
8.2.2. Carbamazepina	55
8.2.3. Oxcarbazepina.....	55
8.2.4. Ácido valproico	56
8.2.5. Lamotrigina	57

8.2.6. Topiramato	57
8.3. Analgésicos opióides	58
8.4. Antiarrítmicos da classe I.....	62
8.5. Capsaïcina	62
8.6. Antagonistas do recetor NMDA	63
9. FÁRMACOS EM DESENVOLVIMENTO.....	65
10. CONCLUSÃO	70
BIBLIOGRAFIA	71

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de sistema de classificação da DN.....	20
Figura 2 - Tratos ascendentes envolvidos na condução do estímulo nocivo: trato neoespinotalâmico e paleoespinotalâmico.....	25
Figura 3 – Sistema modulador da dor: via descendente	27
Figura 4 – Mediadores envolvidos na degeneração neuronal após lesão	29
Figura 5 - Sensibilização de nociceptores	30
Figura 6 - Excitabilidade ectópica provocada por canais sódio e cálcio voltagem dependente	32
Figura 7 - Ativação proteínas cinases levam a maior sensibilidade e libertação de Glutamato	34
Figura 8 - Medida da dor vs tempo no grupo afetado e no grupo de controlo	35
Figura 9 - Influência da atividade simpática sobre as fibras aferentes nociceptivas após lesão nervosa total	38
Figura 10 - Influência da atividade simpática sobre as fibras aferentes nociceptivas após lesão nervosa parcial.....	38
Figura 11 - Influência da atividade simpática sobre as fibras aferentes nociceptivas após reação inflamatória tecidual.....	39
Figura 12 - Localização córtex somato-sensorial primário (S1) e secundário (S2)	40
Figura 13 - Homúnculo de Penfield sensitivo	40
Figura 14 - Reorganização cortical.....	42
Figura 15 - Alterações nos cérebros de doentes com dor crónica	44
Figura 16 - Bloqueio da recaptação de serotonina e noradrenalina por ADT	48
Figura 17- Local de ligação dos ADT nos canais de sódio	49
Figura 18 - Local de ligação da gabapentina e pregabalina nos canais Ca_v	54
Figura 19 - Bloqueio dos canais Na_v pela carbamazepina e oxcarbazepina.....	56
Ilustração 20 - Bloqueio dos canais Ca_v pela oxcarbazepina	56
Figura 21 - Locais de ação dos fármacos opioídeos na via moduladora da dor	60
Figura 22- Diagrama de tratamento da DN	65

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Diferenças entre dor nocicetiva e DN	19
Tabela 2 - Classificação de fibras nervosas sensoriais	22
Tabela 3 - Fármacos aprovados para condições de dor neuropática	45
Tabela 4 - Ensaios controlados por placebo de ADT na Neuropatia pós-herpética e diabética.....	47
Tabela 5 - Perfil farmacológico ADT	50
Tabela 6 - Efeitos adversos ADT	50
Tabela 7 - Distribuição e efeitos causados pela ativação de recetores μ , δ e κ	59
Tabela 8 - Ação e afinidade de alguns fármacos opióides nos recetores μ , δ e κ	59
Tabela 9- Fármacos preconizados como terapêutica de primeira linha para as várias etiologias de DN	64
Tabela 10 - Exemplos de fármacos em estudo para tratamento de DN.....	68

LISTA DE ABREVIATURAS:

ADT – Antidepressivos Tricíclicos

AMI- Amígdala

AMPA - Ácido α -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiónico

AMPc- Monofosfato cíclico de adenosina

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CaMKII – Proteína cinase calmodulina dependente II

Ca_v - Canais de cálcio voltagem dependentes

CGRP - Péptido relacionado ao gene da calcitonina

DAG – Diacilglicerol

DN - Dor Neuropática

EFNS - European Federation of Neurological Societies

FDA - Food and Drug Administration

GABA - Ácido gama-aminobutírico

GAD - Ácido glutâmico descarboxilase

GB- Ganglio basal

GMPc - Monofosfato cíclico de guanosina

GRD - Gânglio da raiz dorsal

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

IASP - International Association for the Study of Pain

IP₃ - Inositol trifosfato

IRSS – Inibidores da recaptação seletivos da serotonina

IRSSN - Inibidores da recaptação seletivos da serotonina e da noradrenalina

LC – Locus coeruleus

NA - Noradrenalina

NAA - N-acetil-aspartato

Na_v - Canais de sódio voltagem dependentes

NGF – Fator de crescimento do nervo

NMDA - N-metil-D-aspartato

NMR – Núcleo maior de Rafé

NO - Óxido Nítrico

NPB- Núcleo parabraquial

NRPG - Núcleo reticular paragigantocelular

PA – Potencial de ação

PAG – Substância cinzenta periaquedutal
PKC- Proteína cinase C
S1 - Córtex somato-sensorial primário
S2 - Córtex somato-sensorial secundário
SDCR - Síndrome doloroso regional complexo
SNC – Sistema nervoso central
SNP – Sistema nervoso periférico
SPL- Lobo parietal superior
TNF - Fator de necrose tumoral
TRP - Recetor de potencial transitório
TRPV1 - Recetor de potencial transitório vanilóide-1
TTX - Tetrodotoxina

1. INTRODUÇÃO

Na literatura podemos obter várias definições de dor, sendo difícil estabelecer o seu conceito. No dicionário de Língua Portuguesa, a dor está definida como “uma sensação penosa ou desagradável: sofrimento, pesar, condolência, mágoa, dó, arrependimento” (Tavares & Coelho, 2002). Segundo a Associação Internacional do Estudo da Dor (IASP: *International Association for the Study of Pain*) (2012), a dor define-se como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um processo destrutivo atual ou potencial dos tecidos ou descrita no contexto dessa lesão”. Em ambas definições, é de destacar que a sensação dor trata-se de um fenómeno muito subjetivo atribuível aos aspetos emocionais subjacentes à sua perceção, que perturba e interfere na qualidade de vida da pessoa, pelo que o seu controlo é um objetivo prioritário.

A dor é classificada como dor nociceptiva (ou dita fisiológica) que depende da estimulação de nociceptores (Lopes, 2003; Portal da Saúde, 2005) e desencadeia um reflexo de retirada a fim de proteger o organismo; dor inflamatória, que resulta de um processo inflamatório devido a lesão de tecidos (Klaumann, Wouk, & Sillas, 2008) e dor neuropática (DN), que resulta de uma lesão ou disfunção do sistema nervoso periférico (SNP) e/ou central (SNC) (Portal da Saúde, 2005). A dor poderá também ser classificada quanto à sua duração e localização como aguda (duração limitada e bem localizada) e crónica (longa duração, pouco localizada, mais latejante e recorrente) (citado por Macintyre, Scott, Schug, Visser, & Walker, 2010).

Na presente monografia falar-se-á acerca da DN por ser um importante problema de saúde pública, causando grande sofrimento e incapacidade. Diante da importância do assunto, inicia-se esta monografia definindo a DN e tendo em conta que se trata de uma condição de difícil diagnóstico, abordar-se-á resumidamente o seu modo de diagnóstico, os seus sintomas e sinais. Sendo que esta condição afeta grande parte da população mundial, reservou-se também um capítulo de epidemiologia. Os mecanismos subjacentes a esta sensação desagradável serão também descritos no capítulo 7. Para que se entendam estes mecanismos, será elaborada uma breve revisão sobre a neurofisiologia da dor no início deste. Por fim, serão abordados os fármacos prescritos na DN e apresentados os novos fármacos em estudo (capítulo 9).

Para elaboração desta monografia, procedeu-se a pesquisas bibliográficas na internet, utilizando as bases de dados da PubMed, B-on, Scielo e Science Direct.

2. A DOR NEUROPÁTICA

A DN, é na maioria das vezes, uma condição crónica, desencadeada por uma lesão ou disfunção do sistema nervoso (Nightingale, 2012), sendo melhor compreendida, pela definição proposta pela IASP que a descreve como dor que surge como consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial (International Association for the Study of Pain, 2012).

Consoante o local da lesão ou da disfunção, a DN é classificada em central ou periférica, uma vez que apresenta manifestações clínicas e fisiopatológicas diferentes. A DN central envolve uma lesão ao nível do SNC (como por exemplo na medula espinhal, tronco cerebral, tálamo ou córtex). As condições clínicas mais comuns associadas a esta dor são: Acidentes vasculares cerebrais (AVC), doença de Parkinson, esclerose múltipla, mielopatia pós-irradiação, mielopatia associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), lesões tumorais e infecciosas, siringomielia, traumatismo da medula espinhal e epilepsia (Quintal, 2004; Baron, Binder, & Wasner, 2010; Haanpää & Treede, 2010; Jain K. K., 2013). Quanto à DN periférica, ela pode implicar danos no nervo periférico, no plexo, no gânglio raquidiano da raiz dorsal ou na própria raiz dorsal do nervo raquidiano. Traumatismos, lesões vasculares, compressão e estiramento do nervo, neuropatias de diversas origens como por deficit nutricional, por exposição a toxinas, relacionada com HIV, com diabetes e com o membro fantasma, pós-herpética, pós-irradiação, idiopática, nevralgias do trigémio (par craniano V), do glossofaríngeo (par craniano IX), iatrogénicas, pós-traumáticas, plexopatia pós-irradiação, polineuropatia alcoólica, polirradiculopatia desmielinizante inflamatória aguda e crónica, compressão radicular, síndrome doloroso regional complexo (SDCR) e tumores (por infiltração ou compressão nervosa e polineuropatia induzida por quimioterapia) são as condições clínicas mais frequentes (Quintal, 2004; Costa C. M., 2009; Baron et al., 2010; Haanpää & Treede, 2010;).

3. DIAGNÓSTICO, SINAIS E SINTOMAS DA DOR NEUROPÁTICA

Atualmente, não existe um consenso para o diagnóstico da dor neuropática, sendo assim difícil a sua identificação na prática clínica. Também existe grande variação entre indivíduos. De facto, a mesma condição pode ser dolorosa em alguns doentes e indolora noutros (Woolf & Mannion, 1999) e de diagnóstico complexo porque a dor nociceptiva pode coexistir com a DN, sendo de grande importância identificar e tratar os diferentes componentes da dor (Schestatsky, 2008; Haanpää & Treede, 2010). Um exemplo ilustrativo é a dor num paciente com osteoartrose, que pode ter origem tanto numa neuropatia de fibras pequenas, como na hiperativação de receptores nociceptivos em resposta a dano ósseo, ou ainda na sinergia dos dois mecanismos. Este exemplo demonstra a importância de um correto diagnóstico para uma terapêutica racional e eficaz (Schestatsky, 2008). Na Tabela 1, podem ser vistas as principais diferenças entre os dois tipos de dor que auxiliam o clínico no diagnóstico do tipo de dor predominante.

Doentes com DN apresentam queixas múltiplas e complexas que carecem de descritores verbais que caracterizem a dor recorrendo a maioria das vezes a analogias. As queixas destes doentes referem dores espontâneas que aparecem sem nenhum estímulo e dores evocadas, em que a resposta ao estímulo é excessiva. Muitos doentes descrevem que as dores espontâneas podem ser contínuas ou paroxísticas. A dor contínua é pouco descrita a nível dos tecidos viscerais, mas frequentemente referida nos tecidos cutâneos superficiais, sendo descrita como “queimadura” ou “espetar de agulhas” e nos tecidos cutâneos profundos, em que a descrevem como “cãibra” e “faíscas” (Haanpää & Treede, 2010).

Tabela 1 - Diferenças entre dor nociceptiva e DN (adaptado de Schestatsky, 2008).

	DOR NOCICETIVA	DOR NEUROPÁTICA
Mecanismo	Transdução fisiológica normal	Geração ectópica de impulsos entre outros
Localização das lesões	Dor local mais referida	Território da inervação da via nervosa afetada
Qualidade dos sintomas	Sensação dolorosa comum da vida diária (bons descritores verbais)	Novas sensações, desconhecidas, aberrantes (maus descritores verbais)

A DN é normalmente, acompanhada de sintomas negativos e positivos (Cruccu, et al., 2010), em que os primeiros se traduzem num deficit sensorial (Haanpää & Treede, 2010) sendo desagradáveis embora não provoquem dor (Nickel, Seifert, Lanz, & Maihöfner, 2012). São exemplos a hipoestesia táctil ou térmica, a hipoalgesia, a perda da sensação vibratória e a anosmia. Estes são também acompanhados de manifestações motoras somáticas e autonómicas como vasodilatação, anidrose, paresia e paralisia. Os sintomas positivos podem apresentar-se de forma espontânea ou evocada por um estímulo que pode provocar dor. Os mais frequentes são parestesias, disestesias, alodinia e hiperalgesia. Também estes são acompanhados de manifestações motoras somáticas e autonómicas como a vasoconstricção, hiperhidrose e ereção pilosa (Quintal, 2004; Schestatsky, 2008; Baron et al., 2010; Haanpää & Treede, 2010; Nickel et al., 2012).

Em conclusão, a DN é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas resultados de várias etiologias potenciais subjacentes, assim, a DN não se trata de uma doença única mas sim de uma síndrome que, para ser diagnosticada corretamente, necessita de exames neurológicos, incluindo testes sensoriais, um historial neurológico preciso em que perguntas sobre a localização, a intensidade, e o seu carácter e perfil temporal da dor são realizadas (Cruccu, et al., 2010; Haanpää & Treede, 2010; Direção Geral de Saúde, 2011).

Na figura 1, são resumidos os procedimentos utilizados para determinar se o diagnóstico da DN é possível, provável ou definitivo (Schestatsky, 2008; Treede, et al., 2008).

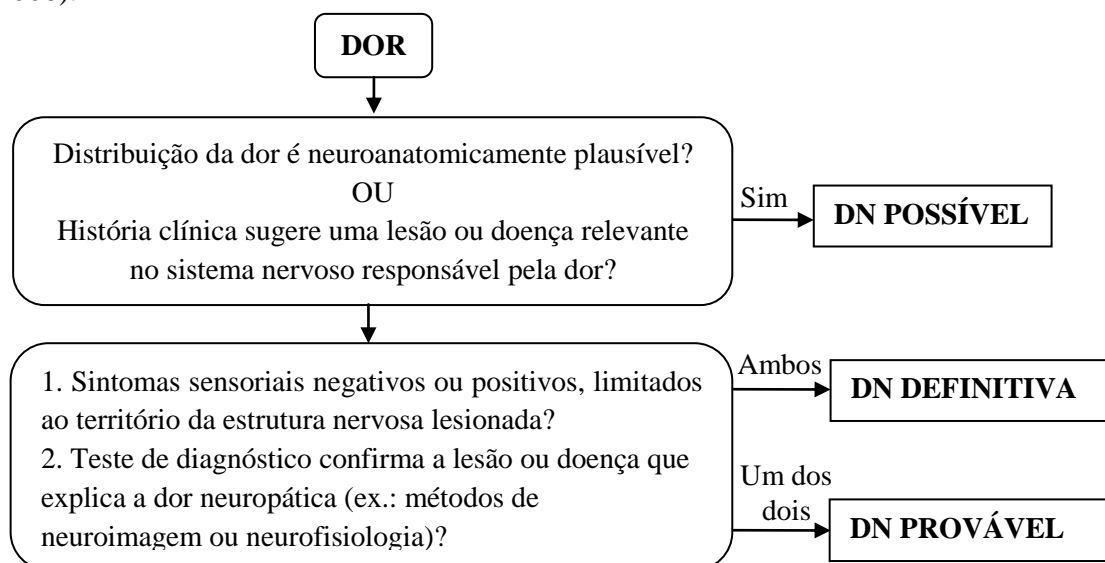


Figura 1 - Fluxograma de sistema de classificação da DN, (adaptado de Treede, et al., 2008; Haanpää & Treede, 2010).

4. EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da DN não é exata, no entanto, estima-se que seja superior a 5% na população em geral (Bouhassira, Lantéri-Minet, Attal, Laurent, & Touboul, 2008) e que esta afeta a população com maior intensidade, duração e maior necessidade de cuidados de saúde do que outros tipos de dor crónica (Blanco, Galvez, Zamorano, López, & Pérez, 2012). Os estudos sugerem que a DN está positivamente associada a idade avançada, níveis escolares baixo, ao sexo feminino e a áreas rurais (Yawn et al., 2009; Blanco et al., 2012; Hall, Morant, Carroll, Gabriel, & McQuay, 2013).

Em 2010, cerca de 6 milhões de pessoas a viver nos 7 maiores mercados mundiais (USA, Japão, França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido) sofriam de neuropatia diabética, neuropatia relacionada com HIV ou neuropatia pós-herpética (Nightingale, 2012). Relativamente á Europa, dois estudos de base populacional, concluíram que a dor de origem predominantemente neuropática atinge cerca de 8% dos indivíduos e que dor com características neuropáticas afeta 7% (Haanpää & Treede, 2010).

No futuro, devido ao aumento do tempo médio de esperança de vida de doentes com doenças crónicas como o cancro, HIV e diabetes e ao aumento da população idosa que é mais propícia a sofrer de condições clínicas como herpes zóster e neuropatia diabética, crê-se que a prevalência da DN aumentará (Hall et al., 2013).

5. NEUROFISIOLOGIA DA DOR

A informação dolorosa é processada por duas vias: uma via ascendente e uma via descendente. A via ascendente conduz a informação nocicetiva dos nociceptores até ao corno posterior da medula espinhal (para o tronco, membros, parte posterior da cabeça e vísceras) ou até o tronco cerebral (dor da face e cavidade oral, par craniano V), e daí ao tálamo (via espinotalâmica) e por fim ao córtex somatosensorial localizado no lobo parietal. A via descendente moduladora da dor, exerce um controlo inibitório no tráfego nocicetivo ascendente (Pimparel & Marques, 1998).

6. TRANSMISSÃO DA INFORMAÇÃO DOLOROSA

6.1. Da periferia para o SNC

Na pele e em todo o corpo (músculos, periósteo, cápsulas de órgãos internos, paredes dos vasos e órgãos ocos) existem recetores especializados para detetar estímulos nódios, chamados nociceptores. Estes recetores, terminações nervosas livres de neurónios aferentes periféricos, são especializados em detetar estímulos de natureza térmica, mecânica e química de intensidade elevada.

O corpo celular destes neurónios é localizado nos gânglios das raízes dorsais (GRD) do nervo raquidiano ou no gânglio de Gasser para a face e cavidade oral, de onde parte também um prolongamento central que termina no corno dorsal da medula espinhal ou no núcleo trigeminal do tronco cerebral, respetivamente (Lopes, 2003; Cajaraville, Pagola, Tresaco, Duran, & Gonzalez, 2013).

Os axónios dos neurónios que transmitem a informação dolorosa pertencem ao grupo Aδ ou C de acordo com o seu diâmetro, velocidade de condução do potencial de ação (PA), modalidades de sensação e a presença ou não de mielina (Tabela 2) (Báron & Gallego, 2003; Guyton & Hall, 2006).

Tabela 2 - Classificação de fibras nervosas sensoriais (Pimparel & Marques, 1998).

Tipos de Fibra	Diâmetro	Mielina	Modalidades de sensação	Velocidade de condução
Aδ	2-5µm	Pouca	Dor, Frio, Pressão	12-30m/s
C	0,4-1,2µm	Ausente	Dor, Sensibilidade Térmica, Pressão	0,5-2m/s

As diferentes velocidades de condução da informação dolorosa conduzem á existência de dois tipos de dor: A dor primária ou rápida (localizada e nítida) que é transmitida pelos axónios de tipo A δ pouco mielinizados e a dor secundária ou lenta (intensa, difusa e desagradável), transmitida pelos axónios de tipo C amielínizados (Ganong, 2005).

As informações nociceptivas provenientes do corpo e dos membros são conduzidas pelos neurónios aferentes primários nociceptivos até ao corno posterior da medula espinhal, principalmente nas lâminas I (camada marginal do corno posterior da medula espinhal) e II (substancia gelatinosa de Roland). De seguida, estas informações por meio de transmissão sináptica são transmitidas pelos neurónios de transmissão (ou de 2ª ordem) para regiões supraespinhais como o tronco cerebral e tálamo (Báron & Gallego, 2003).

A transmissão do impulso nociceptivo entre os neurónios aferentes periféricos e os neurónios de transmissão ou de 2ª ordem é mediada pelo Glutamato e pela substância P, responsáveis pela produção de potenciais pós-sinápticos excitatórios rápidos (dor rápida) e lentos (dor de longa duração), respetivamente (Ganong, 2005).

6.2.Vias nociceptivas ascendentes

A principal via de transmissão da informação dolorosa é o trato espinotalâmico, que pode ser subdividido em trato neoespinotalâmico e trato paleoespinotalâmico (Figura 2), sendo o primeiro envolvido no aspecto discriminativo da dor (localização, intensidade, natureza do estímulo) e o segundo nos aspectos afetivo/emocionais da dor (reação de aversão, palidez, vocalizações, sudação, etc.) (Neto & Machado, 2009).

6.2.1. Trato Neoespinotalâmico

A principal via ascendente para enviar informações sobre a dor nociceptiva e térmica, para o tronco cerebral e tálamo é a via neoespino-talâmica, onde os axónios formam o trato espinotalâmico lateral. É uma via filogeneticamente mais recente, que apresenta um número reduzido de sinapses e conduz informações de dor rápida pelos axónios de tipo A δ , possibilitando que a informação nociceptiva seja conduzida com uma velocidade alta, o que explica que seja responsável pela sensação de temperatura e dor epicrítica, ou seja, sensação de dor numa região bem localizada de forma aguda (Purves D. , et al., 2001; Neto & Machado, 2009).

Os axónios deste feixe terminam no núcleo ventral posterolateral do tálamo num padrão somatotópico que em seguida se projeta para o neocórtex somatosensorial (lobo parietal). Este feixe tem pouca influência nas vias descendentes e é responsável pela percepção da dor e pela sua análise cognitiva. A secção deste feixe a nível cervical traduz-se por uma perda completa da sensação da dor (anestesia) e da temperatura (termoanestesia) no lado contralateral da lesão (Ganong, 2005; Guyton & Hall, 2006).

6.2.2. Trato paleoespinotalâmico

A via paleoespinotalâmica é responsável por dores pouco localizadas, com sensação de queimadura. É uma via mais primitiva em termos evolutivos, apresenta um maior número de sinapses e conduz informações de dor lenta pelos axónios de tipo C, sugerindo que esta via esteja implicada na dor lenta e crónica (Neto & Machado, 2009).

Os neurónios da via paleoespinotalâmica fazem sinapses em diversas estruturas do SNC como a substância reticular, a substância cinzenta periaquedutal (PAG) do tronco cerebral e projetam-se no núcleo intralaminar talâmico. As projeções a partir do tálamo são difusas e enviam informação para o córtex somatossensorial primário (S1), mas também para diversas regiões do sistema límbico como o córtex cingulado e ínsular. Estas áreas estão envolvidas na resposta emocional e reações neurovegetativas e de alerta á dor (Guyton & Hall, 2006; Neto & Machado, 2009).

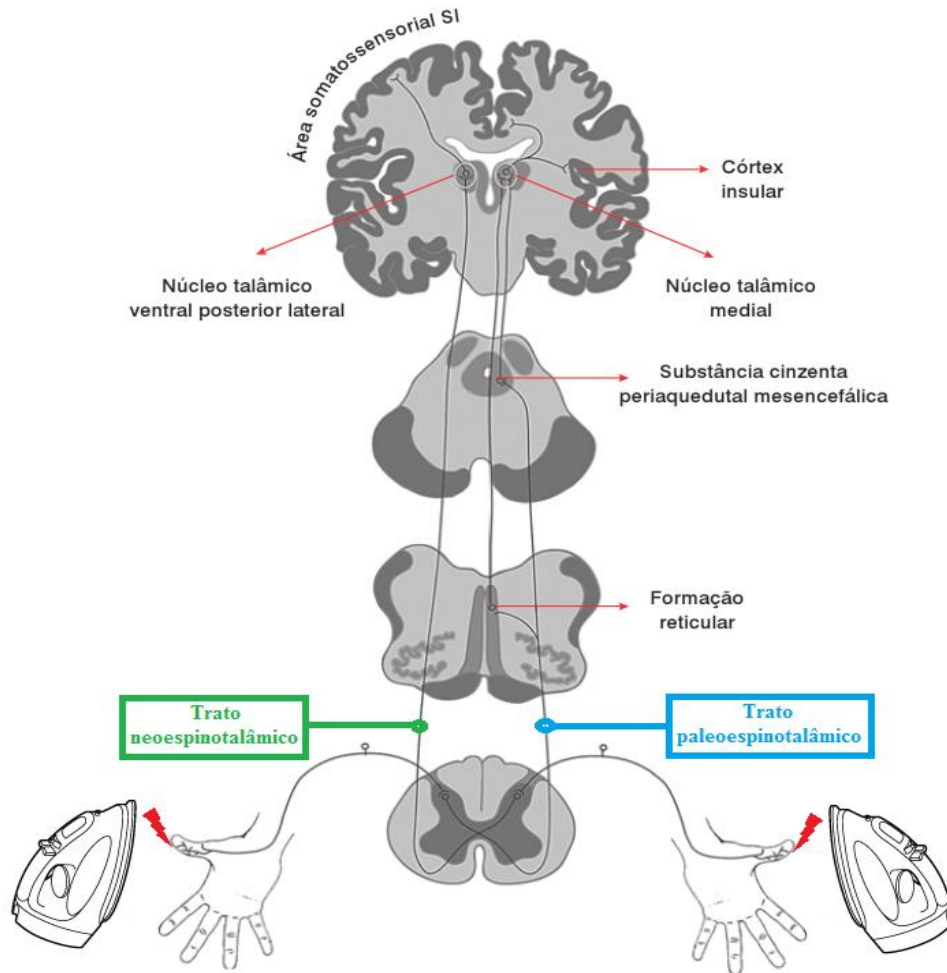


Figura 2 - Tratos ascendentes envolvidos na condução do estímulo nocivo: trato neoespinotalâmico e paleoespinotalâmico (adaptado de Neto & Machado, 2009).

6.3.Sistema Modulador da dor: vias descendentes

Diversos estudos têm demonstrado que a sensação de dor pode ser modulada por vias descendentes. Os neurónios localizados na PAG mesencefálica projetam a diversos núcleos do tronco cerebral como o núcleo maior de Rafé (NMR) localizado no bulbo e o Locus coeruleus (LC) localizado na protuberância. Estes enviam projeções para os neurónios da medula espinhal responsáveis pela transmissão da informação dolorosa. A estimulação elétrica da PAG (que em condições fisiológicas recebe impulsos de várias regiões cerebrais, incluindo o hipotálamo, o córtex e o tálamo) suprime as respostas a estímulos dolorosos (Figura 3) (Ossipov, Dussor, & Porreca, 2010).

Os neurónios do NMR, são na maior parte serotoninérgicos e via o feixe funículo dorsolateral fazem sinapses sobre interneurónios encefalinérgicos do corno dorsal da medula espinhal ao nível das lâminas I e II (Paxinos, 2004; Guyton & Hall, 2006;

Teixeira, 2011). Estes interneurónios encefalinérgicos formam sinapses axo-axonais nos neurónios pré-sinápticos (1º neurónio) e sinapses axo-dendríticas e axo-somáticas nos neurónios espinotalâmicos (2º neurónio). A ativação dos neurónios do NMR pela PAG resulta da ação dos opióides sobre os seus recetores, e consequente diminuição da libertação de glutamato e da substancia P pelo neurónio pré-sináptico nocicetivo mas também diminui a excitabilidade (hiperpolarização) do neurónio pós-sináptico da via espinotalâmica, conduzindo a uma analgesia (Furst, 1999; Naish, Court, & Revest, 2009; Sinatra, Jahr, & Watkins-Pitchford, 2011). Foi demonstrado (Brookoff, 2002; Neto & Machado, 2009) que as encefalinas estimulam também os neurónios gabaérgicos e glicinérgicos da medula espinhal permitindo a libertação do ácido gama-aminobutírico (GABA) e da glicina que são neurotransmissores inibitórios exercendo também um importante papel na inibição da via nociceptiva. O GABA atua na redução da excitabilidade da via espinotalâmica através da ligação a recetores GABA A e GABA B. O influxo de cloro por ligação do GABA ao seu recetor ionotrópico (GABA-A) ou o efluxo de potássio por ligação ao seu recetor metabotrópico (GABA-B) na célula pós-sináptica tem como consequência a hiperpolarização do neurónio pós-sináptico, reduzindo a génese do potencial de ação (Blass, 2011). Existem grandes concentrações de recetores GABA A e B nos interneurónios das lâminas I e II do corno dorsal da medula (Hemmings & Hopkins, 2006) e este neurotransmissor diminui também a libertação de aminoácidos excitatórios, como a substancia P (Knabl, et al., 2008).

Relativamente á Glicina, devido á sua ação nos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA) (explicado mais a frente), este neurotransmissor tem uma ação excitatória (Kapczinski, Quevedo, & Izquierdo, 2011). No entanto, quando atua em recetores específicos da glicina como os presentes na medula espinhal, a glicina tem efeito inibitório. Estes recetores aumentam a condutância de cloro (Ganong, 2005).

No LC localizado na parte superior da protuberância originam-se neurónios noradrenérgicos, que representam outro grupo de neurónios que contribuem para o sistema de controlo da informação dolorosa (Samuels & Szabadi, 2008). Estes neurónios noradrenérgicos também estimulam interneurónios encefalinérgicos e atuam por um processo similar ao anteriormente descrito (Furst, 1999; Naish et al., 2009; Sinatra et al., 2011).

O núcleo reticular paragigantocelular (NRPG), também é implicado porque projeta neurónios serotoninérgicos que formam conexões sinápticas com os interneurónios encefalinérgicos do corno dorsal (Carvalho, 1999).

Na figura 3, são esquematizadas as estruturas implicadas no controlo da dor.

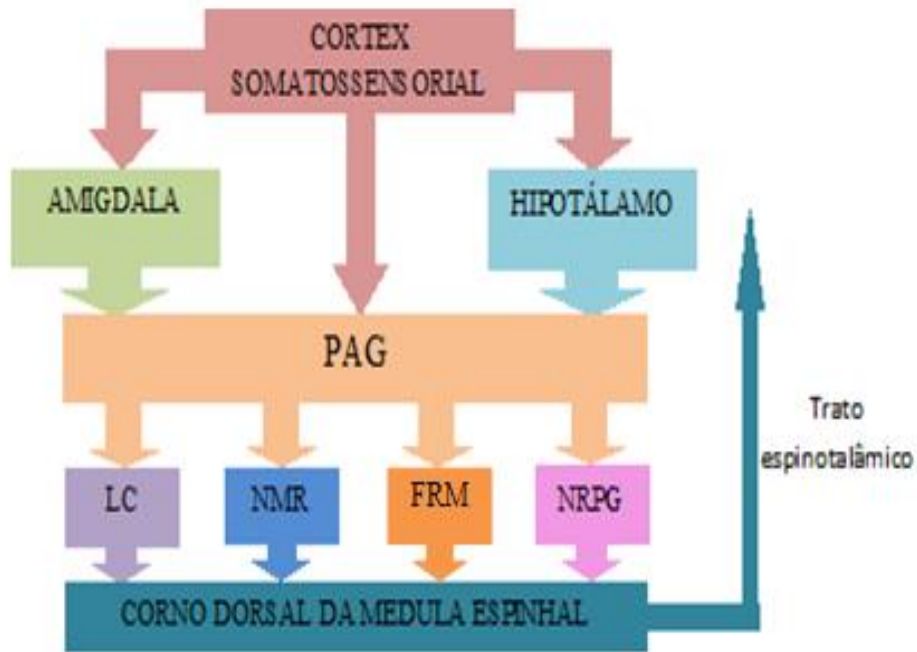


Figura 3 – Sistema modulador da dor: via descendente (Adaptado de Purves et al., 2004).

PAG-Substancia cinzenta periaquedutal; LC-Locus Coeruleus; NMR-Núcleo maior de Rafé; NRPG-Núcleo reticular paragigantocelular; FRM-Formação reticular bulbar.

7. MECANISMOS DA DOR NEUROPÁTICA

Até a década de 1970 não havia explicação teórica para a DN. Hoje em dia, é sabido que ocorrem numerosas alterações tanto a nível do SNP como do SNC após a lesão dum nervo. Os progressos permitiram identificar seis mecanismos diferentes subjacentes a DN (Devor, 2001) nomeadamente:

(1) a sensibilização de nociceptores, (2) a alteração da excitabilidade das vias aferentes, (3) a facilitação dos sinais pronociceptivos na medula espinhal, (4) a alteração dos neurónios inibitórios, (5) a alteração das vias de controlo (actividade simpática) e (6) a reorganização do SNC.

Estes mecanismos, descritos abaixo não se excluem, mas complementam-se (Nickel et al., 2012).

7.1.Sensibilização de nociceptores

Após a lesão do axónio de um nervo periférico ocorre um processo de degeneração walleriana. Com a destruição do axónio e da bainha de mielina, os macrófagos e outras células como os granulócitos neutrófilos e células T do sistema imunitário, são ativados. (Nickel et al., 2012). Estas células e as células de Schwann danificadas, libertam metaloproteínases, enzimas que atuam na lâmina basal dos vasos sanguíneos endoneurais, bloqueando o aporte de sangue ao nervo (Scholz & Woolf, 2007). Em consequência, os axónios lesionados induzem a libertação de mediadores vasoativos como o péptido relacionado ao gene da calcitonina (CGRP-calcitonin gene related peptide), histamina, substância P, bradicininas e óxido nítrico que vão causar hiperemia e edema levando á ativação de mais linfócitos T, monócitos, neutrófilos e macrófagos e mastócitos (Scholz & Woolf, 2007; Mateos, 2009). Os mediadores de inflamação libertados pelas células do sistema imunitário como as prostaglandinas, citocinas, fator de necrose tumoral (TNF) (Figura 4), ativam e aumentam a síntese de citocinas e infiltração de macrófagos (Scholz & Woolf, 2007).

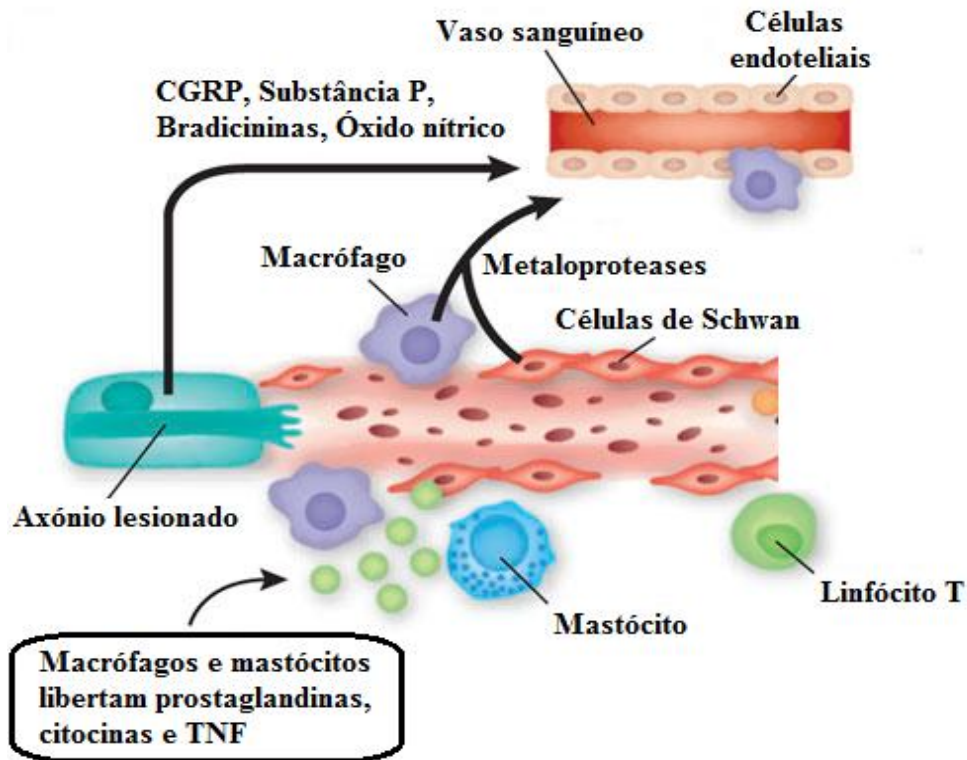


Figura 4 – Mediadores envolvidos na degeneração neuronal após lesão (adaptado de Scholz & Woolf, 2007). CGRP: Péptido relacionado ao gene da calcitonina; TNF: Fator de necrose tumoral.

Simultaneamente a estes processos, as células de Schwann liberam fator de crescimento do nervo (NGF) que por um lado favorece a regeneração axonal mas por outro lado modifica as propriedades intrínsecas dos nociceptores desencadeando um abaixamento do limiar de estimulação e consequentemente maior excitabilidade (Mateos, 2009; Nickel et al., 2012).

Metabolitos lipídicos como o ácido lisofosfatídico (LPA), produzido e libertado por plaquetas, após a lesão de tecidos também poderá estar envolvido na DN. Este atua em recetores metabotrópicos LPA1 e foi demonstrado que os ratinhos sem este recetor não têm alterações nos neurónios associadas a DN, ao contrário de ratinhos selvagens da mesma ninhada. Uma injeção intratecal de LPA nos ratinhos selvagens, provocou nos neurónios alterações neuropáticas típicas dos neurónios (Inoue et al., 2004).

Todos os processos descritos até aqui promovem hiperalgesia e alodinia por modularem a atividade dos nociceptores, diminuindo o seu limiar e aumentando a sua sensibilidade.

Outro recetor envolvido nestes processos é o recetor de potencial transitório vanilóide-1 (TRPV1) (Nickel et al., 2012). Este recetor é um canal de catiões não

seletivo (sódio e cálcio), altamente expresso em fibras C e A δ , que pertence à família de recetores de potencial transitório (TRP) e que tem o seu padrão de expressão alterado após a lesão de nervos. Estes recetores são ativados por a capsaicina (ingrediente pungente ou quente da pimenta malagueta, a qual dá a sensação de queimadura ou picante), por protões (pH abaixo de 6.5) e por temperaturas elevadas ($T^{\circ} > 42^{\circ}\text{C}$) (Patapoutian, Tate, & Woolf, 2009; Salazar, Jara-Oseguera, & Rosenbaum, 2009). A sua ativação origina assim, uma sensação de queimadura (Nickel et al., 2012).

Na “sopa inflamatória”, existem várias moléculas susceptíveis de atuar como agonistas dos TRPV1, sendo assim responsáveis por hipersensibilidade dos nociceptores (Figura 5). São exemplos destas moléculas segundos mensageiros como AMP cíclico, (AMPC) estruturalmente semelhantes á capsaicina, proteínas cinases (proteína quinase A e C, ativadas por mediadores pró-inflamatórios como bradicininas, prostaglandinas e NFG) e óxido nítrico (Julius & Basbaum, 2001; Patapoutian et al., 2009).

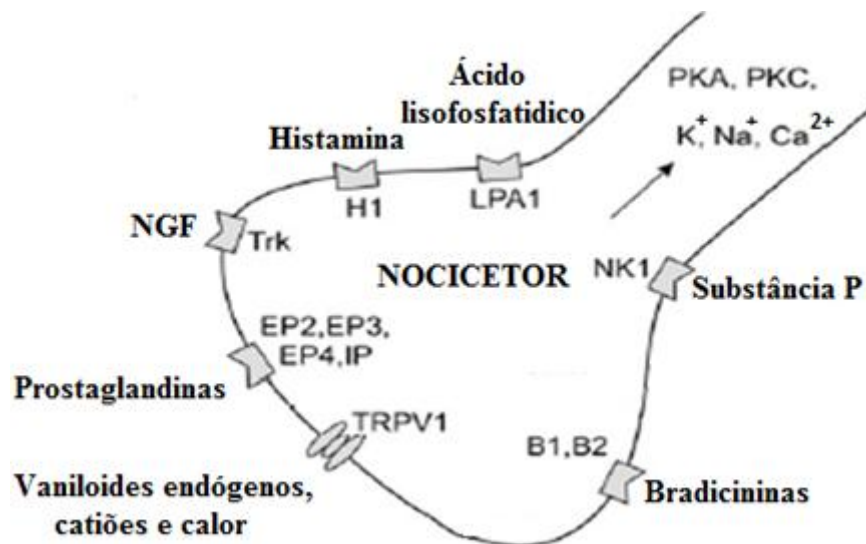


Figura 5 - Sensibilização de nociceptores (adaptado de Nickel et al., 2012).

PK-Proteína cinase; K^+ -Potássio; Na^+ -Sódio; Ca^{2+} -Cálcio; LPA1-Recetor metabotrópico ácido lisofosfatídico; H1-Recetor histamina tipo 1; NGF-Fator crescimento do nervo; Trk-Recetor tirosina cinase; EP-Recetor prostaglandinas; IP-Recetor prostaciclina; TRPV1- Recetor de potencial transitório vanilóide-1; B1 e B2- Recetores bradicininas; NK1-Recetor substância P (neuro-kinina1).

Em conclusão, estes mediadores afetam a excitabilidade dos nociceptores baixando o seu limiar sendo um mecanismo envolvido na DN.

7.2. Alteração da excitabilidade das vias aferentes

Em síndromes de DN a excitabilidade anormal ectópica dos neurónios é responsável por sintomas positivos (Nickel et al., 2012). Estas alterações de excitabilidade devem-se fundamentalmente a alterações dos canais de sódio voltagem dependentes (Na_v), que aumentam a sua expressão (Woolf & Mannion, 1999).

São conhecidos 9 subtipos de canais Na_v (Na_v1 a Na_v9) que são constituídos por uma subunidade alfa (α) (composta por 4 domínios homólogos (DI-DIV) sendo que cada domínio contém seis alfa-hélices (S1-S6) que atravessam a membrana) e pelo menos uma subunidade beta (β) auxiliar (Mateos, 2009).

Farmacologicamente, estes canais são classificados de acordo a sua sensibilidade á toxina Tetrodotoxina (TTX). Assim os canais cujas correntes iónicas são bloqueadas por baixas concentrações de TTX, são classificados como TTX-sensíveis, já os que não são afetados classificam-se como TTX-resistentes (Woolf & Mannion, 1999; Catafau, 2006).

Os canais Nav 1.3 e 1.7 (TTX-sensíveis), 1.8 e 1.9 (TTX-resistentes) são encontrados nos cones de crescimento dos neurónios do gânglio da raiz dorsal (GRD) envolvidos na geração de potencial de ação e condução da informação dolorosa (Kraychete, Gozzani, & Kraychete, 2008; Xu & Yaksh, 2011; Hehn, Baron, & Woolf, 2012).

Após a lesão do nervo, existe um aumento dos níveis de RNA mensageiro que codifica os canais Na_v , aumentando a sua expressão e a sua acumulação não só no local da lesão e nos axónios vizinhos mas também na membrana do corpo celular dos neurónios localizados no DRG levando um aumento da sua excitabilidade (Woolf & Mannion, 1999; Woolf C. J., 2004; Wood, Boorman, Okuse, & Baker, 2004; Catafau, 2006).

Também se verificou uma alteração no padrão de expressão destes canais. O canal Na_v 1.3 é amplamente expresso no SNC, mas normalmente é ausente ou presente em níveis baixos, no SNP. Com a lesão do nervo, há um aumento da quantidade dos canais Nav 1.3 nos neurónios sensoriais, mas não nos neurónios motores primários (Wood, Boorman et al., 2004).

O aumento da quantidade dos canais Na_v , vai diminuir o limiar de despolarização, levando a descargas contínuas dos axónios de tipo C, que podem produzir sensações de queimadura intermitente, enquanto que descargas espontâneas em axónios de tipo A δ podem produzir disestesias ou parestesias (Amir, Liu, Kocsis, & Devor, 2002).

Além dos canais Na_v , outros canais iônicos, sofrem alterações após lesão no nervo, como os canais de cálcio voltagem dependentes (Ca_v) (Figura 6) (Matthews & Dickenson, 2001).

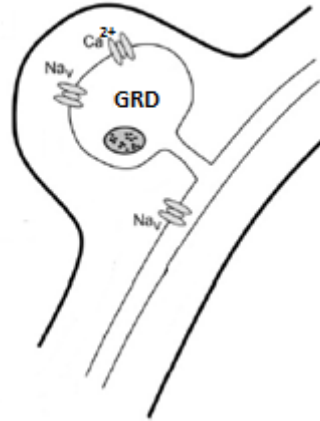


Figura 6 - Excitabilidade ectópica provocada por canais sódio e cálcio voltagem dependentes (adaptado de Nickel et al., 2012). Ca^{2+} -Cálcio; Na_v - Canais de sódio voltagem dependentes; DRG-Gânglio da raiz dorsal.

Os canais Ca_v são constituídos por várias subunidades: as subunidades $\alpha 1$ (transmembranárias que constituem o sensor de voltagem e o poro seletivo para o cálcio), e as subunidades β , γ e δ (que, quando presentes, exercem funções de regulação da ativação/desativação dos canais) e uma subunidade $\alpha 2\delta$ (implicada no aumento da amplitude das correntes de Ca^{2+}) (Catterall, Reyes, Snutch, & Striessnig, 2005).

Quando há uma lesão no nervo, há um aumento da expressão da subunidade $\alpha 2\delta$ nos DRG. Este aumento correlaciona-se com o aparecimento e prolongamento da alodinia, que se explica por um aumento da liberação de substância P e glutamato resultante do aumento de cálcio no terminal pré-sináptico, facilitando assim a transmissão do estímulo nocicetivo (Luo, et al., 2001).

7.3.Facilitação dos sinais pronocicetivos na medula espinhal

A transmissão excitatória via sinapses é mediada pelo Glutamato. Os recetores para o Glutamato são de dois tipos, ionotrópicos e metabotrópicos. Três recetores são de tipo ionotrópicos: AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico) associados a canais de influxo de sódio, NMDA (N-metil-D-aspartato) associados a canais de influxo de cálcio e Kainato associados a canais de influxo de sódio e efluxo de potássio. Os recetores metabotrópicos, acoplados a proteínas G, são subdivididos em

três grupos (mGluI, mGluII e mGluIII) (Traynelis, et al., 2010). Os recetores do Grupo I (mGluR1 e 5) acoplados a uma proteína Gq ativam a fosfolipase C, que induz a produção de segundos mensageiros como o inositol trifosfato (IP₃) e o diacilglicerol (DAG). O IP₃ atua sobre o recetor rianodina do retículo endoplasmático promovendo a libertação de cálcio para o citoplasma, e o DAG ativa a proteína cinase C que influencia a fosforilação de proteínas intracelulares (ver figura 7). Em contraste, os recetores do grupo II (mGluR2 e 3) e III (GluR 4, 6, 7 e 8), acoplados a uma proteína Gi inibem a adenilato-ciclase, diminuindo o AMPc intracelular reduzindo a transmissão de sinais nocicetivos (Pan et al., 2008).

Em condições normais o Glutamato, em pouca quantidade, ativa o recetor AMPA e devido á sua semi-vida muito curta desencadeia potenciais de ação rápidos sódio dependentes com consequente despolarização do neurónio pós-sináptico espinhal (Borgdorff & Choquet, 2002). O recetor NMDA está normalmente bloqueado pelo ião magnésio e portanto, pouco participa neste processo. Este recetor ligando e voltagem dependente aumenta a permeabilidade ao cálcio do elemento pós-sináptico em presença de glutamato (mas em maior concentração) e se houver despolarização prévia da membrana e ocupação pela glicina (Mayer, Westbrook, & Guthrie, 1984; Johnson & Ascher, 1987).

Outros neurotransmissores excitatórios como a substância P, CGRP, neurocinina e aspartato (libertados após lesão) estão também implicados na produção de potenciais pós-sinápticos excitatórios modificando a conformação dos recetores NMDA e não-NMDA conduzindo a uma despolarização mais prolongada do neurónio pós-sináptico do corno dorsal da medula espinhal. No caso de uma estimulação repetitiva ou prolongada de neurónios nocicetivos, a libertação mantida de substância P e Glutamato leva a despolarização prolongada destes. Esta promove o levantamento do bloqueio pelo magnésio do recetor NMDA, aumentando a permeabilidade da membrana do neurónio ao cálcio por ligação do Glutamato que resulta numa amplificação e prolongamento da resposta ao impulso doloroso, alterando assim a função normal do neurónio pós-sináptico (Dickenson, 1991; Woolf, 1995).

As alterações provocadas pelo aumento de cálcio intracelular são as seguintes:

- a) Ativação de proteínas cinases (CaMKII e PKC), fosforilando o recetor AMPA, aumentando a sua sensibilidade ao glutamato e levando ainda á libertação de fatores parácrinos (ver ponto b e c) que estimulam a célula pré-sináptica a libertar mais Glutamato (Figura 7) (Moyes & Schulte, 2010).

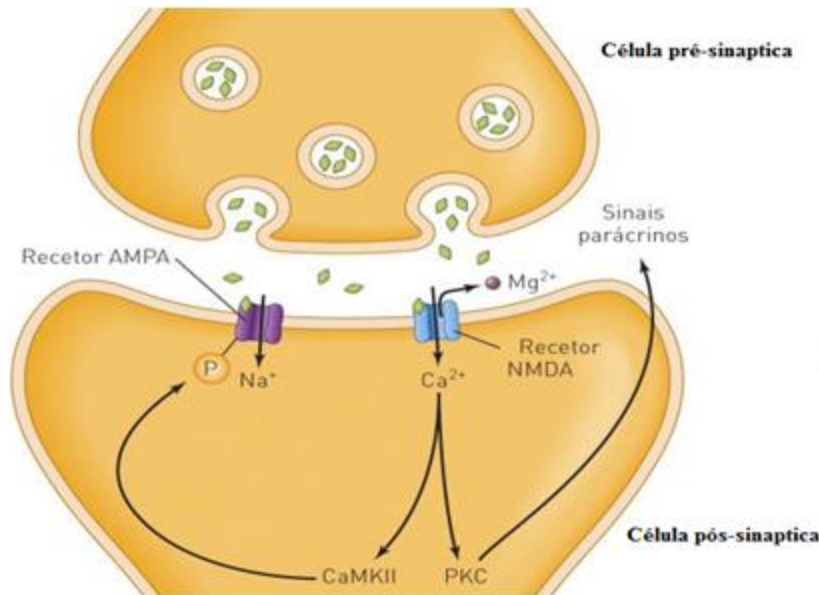


Figura 7 - Ativação proteínas cinases levam a maior sensibilidade e liberação de Glutamato (adaptado de Moyes & Schulte, 2010). AMPA- ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico; NMDA-N-metil-D-aspartato; Na^+ - Sódio; Ca^{2+} -Cálcio; Mg^{2+} -Magnésio; PKC-Proteína cinase C; CaMKII-Proteína cinase calmodulina dependente II.

- b) Ativa a NO-sintetase e a produção de óxido nítrico (NO). O NO difunde-se do neurónio pós-sináptico para o neurónio pré-sináptico e ativa a enzima guanilato ciclase permitindo a produção do monofosfato cíclico de guanosina (GMPc). Este regula canais de potássio do terminal pré-sináptico, fechando-os. A consequente despolarização do terminal pré-sináptico favorece a exocitose do glutamato (Oliveira, Sakata, Issy, & Garcia, 2004).
- c) Estimula a transcrição de proto-oncogenes (genes reguladores do processo de transcrição do ADN) como o c-fos e o c-jun. As proteínas resultantes ativam a síntese de ARNm e a síntese de recetores de glutamato, de outros canais iónicos, e de enzimas como fosforilases e proteíno-cinases tornando os neurónios mais sensíveis á estimulação (Weller, Montpied, & Paul, 1994)

A estimulação repetida dos neurónios do corno dorsal da medula espinal promove a sensibilização central. Como resultado deste estímulo, o limiar de resposta dos neurónios centrais diminui, e a resposta subsequente ao estímulo é amplificada. Assim, em vez da produção de estímulos nociceptivos normais, estes neurónios distorcem a transmissão do impulso, ocorrendo alodinia e hiperalgesia (Collins, Sigtermans, Dahan, Zuurmond, & Perez, 2010).

7.4. Alterações dos neurónios inibitórios

Recentemente foi feito um estudo em pacientes com SDCR com lesões nas mãos como o objetivo de demonstrar que há alterações nos sistemas de modulação da dor endógenos. Foram induzidos repetitivos estímulos elétricos nocivos na face dorsal das mãos afetadas e não afetadas dos pacientes, bem como das mãos de indivíduos saudáveis (grupo de controlo). Os resultados demonstraram que a adaptação aos estímulos elétricos dolorosos foi diminuída nas mãos afetadas e não afetadas dos pacientes em comparação com o grupo de controlo saudável. As áreas de hiperalgesia induzida eletricamente foram superiores na mão afetada (Figura 8). Estes resultados apontam para que haja redução da atividade dos sistemas de inibição endógena da dor, em casos de dor neuropática em humanos (Seifert, Kiefer, DeCol, & Schmelz, 2009).

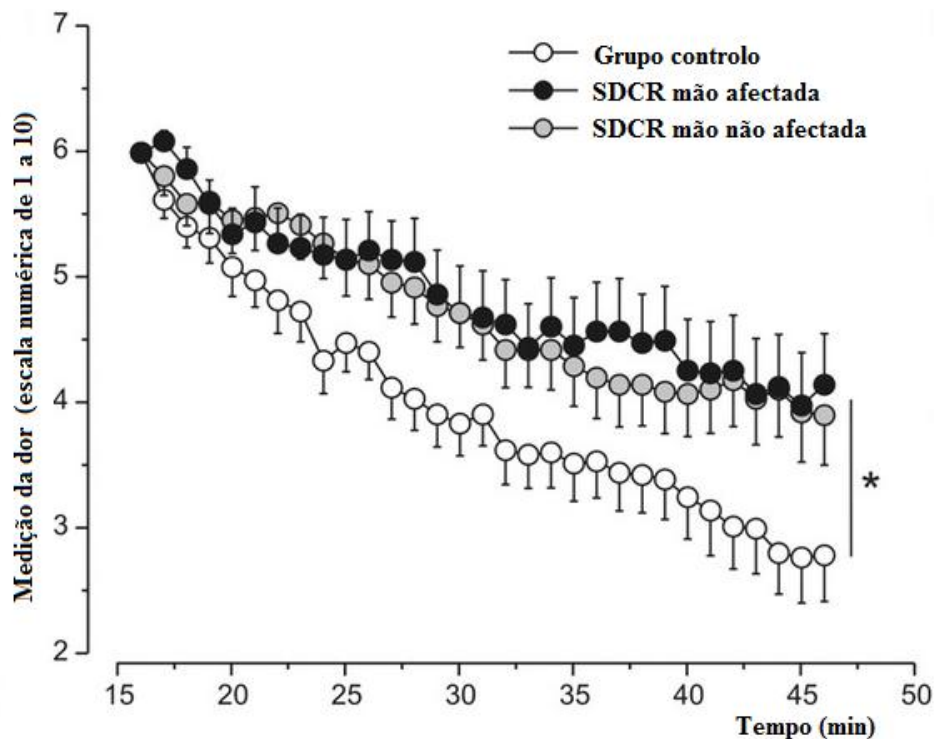


Figura 8 - Medida da dor vs tempo no grupo afetado e no grupo de controlo (adaptado de Seifert et al., 2009).

Estudos demonstraram uma redução da atividade dos sistemas gabaérgicos e glicinérgicos (Woolf, 2004), bem como do sistema opióide (por ação da endorfina sobre recetores μ) na dor neuropática, levando a uma desinibição do neurónio pós-sináptico (Zhang, Bao, Shi, Ju, & Hokfelt, 1997).

Num estudo em ratos com lesão dos nervos periféricos, evidenciou-se que há uma perda na imunorreatividade GABAérgica, levando a processos sensoriais exagerados e estados de dor persistentes (Ibuki, Hama, Wang, Pappas, & Sagen, 1997).

Moore et al., (2002), conduziram um estudo que mostrou que após a lesão dum nervo, existe uma diminuição dos níveis da enzima de síntese do GABA a partir do glutamato, a ácido glutâmico descarboxilase (GAD), diminuindo consequentemente as concentrações de GABA. Noutro estudo, conduzido por Scholz, et al. (2005) foi demonstrado que a lesão parcial do nervo também reduz a inibição dos neurónios da via espinotalâmica, com a perda de correntes sinápticas inibitórias gabaérgicas, devido á indução de apoptose de interneurónios inibitórios gabaérgicos.

Estes acontecimentos resultam numa perda de função que contribui para a sensibilidade anormal à dor (Woolf, 2004). Em conclusão, a diminuição dos níveis de GABA parece contribuir para o desenvolvimento e manutenção do estado de dor crónica.

Outros neurotransmissores que podem ser implicados neste processo são os péptidos opióides (Zhang et al., 1997). Um estudo refere que em ratos artríticos, a atividade espontânea de células do corno dorsal da medula espinhal foi suprimida em 46% pela administração de morfina. Em contraste, nos animais que sofreram rizotomia dorsal múltipla, as descargas contínuas não foram inibidas pela mesma dose de morfina e uma dose mais alta produziu apenas um pequeno efeito inibitório. Estes resultados indicam que o sistema de opióides endógenos sofre uma diminuição de eficácia em resposta a lesões de nervos periféricos. (Zimmermann, 2001).

Um aumento da dinorfina espinhal, outro péptido opióide, contribui para a dor neuropática após lesão do nervo periférico e está correlacionada com a hiperalgesia térmica (Nickel et al., 2012).

Em condições normais, a dinorfina que também é um neurotransmissor de interneurónios do corno dorsal da medula espinhal, estimula os recetores κ localizados nas fibras aferentes primárias e nos neurónios do trato espinotalâmico. Contudo, quando há lesão tecidual ou nervosa, a estimulação nocicetiva persistente induz uma superexpressão da dinorfina e libertação em grande quantidade, promovendo uma ativação excessiva de proteínas cinase C e de canais de cálcio voltagem dependentes. Este mecanismo facilita a libertação de neurotransmissores excitatórios e prostaglandinas pelas fibras aferentes primárias e consequente estimulação da via espinotalâmica (Lai, et al., 2006).

7.5. Alteração do sistema nervoso simpático

O conceito de “dor simpaticamente mantida” é frequentemente associada à SDCR, embora também esteja presente noutras síndromes de dor neuropática, como neuropatia pós-herpética, neuropatia do membro fantasma, neuropatias traumáticas e lesões do plexo. Nestas síndromes a modulação da atividade simpática (ex.: bloqueio simpático farmacológico) podem influenciar o curso da dor (Nickel et al., 2012).

Após uma lesão, o sistema nervoso simpático (SNS), responde com o objetivo de proteger o organismo, ativando o sistema da dor (Lerner, 1979). Em condições fisiológicas o SNS não exerce efeitos diretos sobre os terminais periféricos dos nociceptores. No entanto, após lesão nervosa periférica, o SNS pode passar a desempenhar um papel importante na geração e manutenção da dor (Lopes, 2003).

A questão que se coloca, é: Qual será a interação entre o sistema somatossensorial e o sistema nervoso autónomo que são anatomicamente distintos? Sato e Perl (1991) através de estudos em animais demonstraram que após lesão nervosa há um aumento da expressão dos α -adrenoceptores na membrana plasmática dos corpos celulares dos neurónios aferentes nociceptivos mas também um acoplamento entre as fibras aferentes nociceptivas e as fibras eferentes simpáticas que invadem o GRD.

Segundo Baron (1998), a lesão de nervo periférico proporciona estas alterações na dependência do tipo de lesão ser completa ou parcial.

Após lesão nervosa total em ratos, a estimulação elétrica dos neurónios eferentes simpáticos (que inervam anormalmente o GRD) leva a um aumento da estimulação dos recetores adrenérgicos α_2 encontrados principalmente nos neurónios aferentes primários com axónios mielinizados. Neste tipo de lesão, foram demonstradas interações simpáticas no local da lesão e no GRD, mediadas pela noradrenalina libertada pelos neurónios pós-ganglionares simpáticos que se liga aos α -adrenoceptores do neurónio aferente nociceptivo (Figura 9) (McLachlan, Janig, Devor, & Michaelis, 1993; Michaelis, Devor, & Janig, 1996).

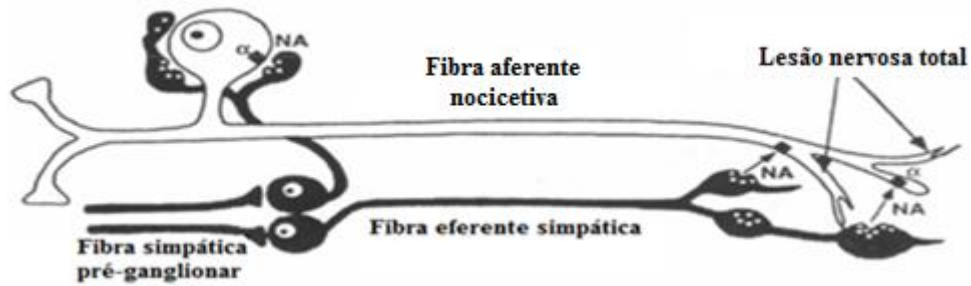


Figura 9 - Influência da atividade simpática sobre as fibras aferentes nocicetivas após lesão nervosa total (adaptado de Baron, 1998). NA-Noradrenalina; α -recetores α -adrenérgicos.

No caso de uma lesão nervosa parcial seguida por uma diminuição da inervação simpática local, ocorre uma hiperatividade dos recetores α -adrenérgicos nas fibras nocicetivas do tipo C intactas (Figura 10) (Sato & Perl, 1991; Chen, Michaelis, Janig, & Devor, 1996).

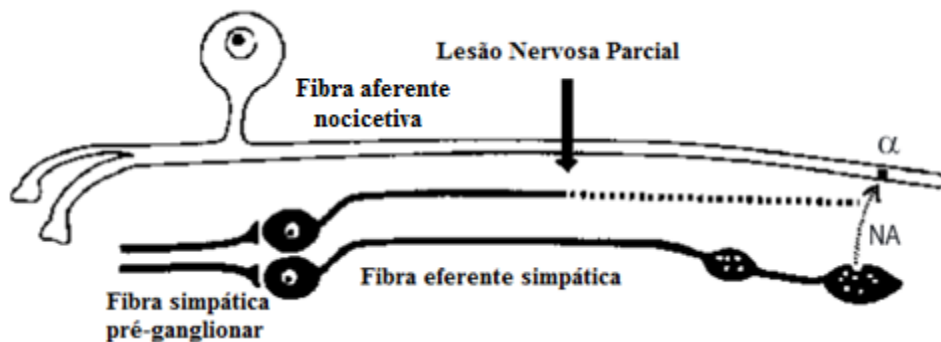


Figura 10 - Influência da atividade simpática sobre as fibras aferentes nocicetivas após lesão nervosa parcial (adaptado de Baron, 1998). NA-Noradrenalina; α -recetores α -adrenérgicos.

Após uma inflamação tecidual, os axónios dos neurónios aferentes primários intactos, mas sensibilizados, respondem mais facilmente à noradrenalina. Contudo, a noradrenalina não atua diretamente nos neurónios aferentes, mas de maneira indireta por aumento de libertação de prostaglandinas pelas terminações simpáticas sensibilizando os nociceptores. A sensibilização dos nociceptores pela bradicinina e pelo NGF é também mediada pela libertação de prostaglandinas dos neurónios pós-ganglionares simpáticas (Figura 11) (Baron, 1998).

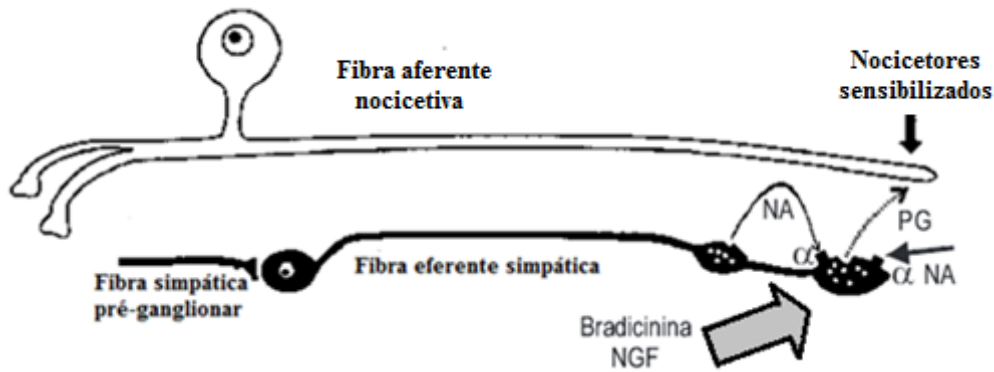


Figura 11 - Influência da atividade simpática sobre as fibras aferentes nocicetivas após reação inflamatória tecidual (adaptado de Baron, 1998). NA-Noradrenalina; α -recetores α -adrenérgicos; PG-Prostaglandina; NGF- Fator de crescimento do nervo.

Estudos clínicos também confirmaram que os nociceptores podem desenvolver sensibilização às catecolaminas após lesão completa ou parcial dos nervos. Num estudo de Chabal, Jacobson, Russell & Burchiel (1992), feito em humanos, algum tempo após a amputação de um membro, a injeção de noradrenalina em torno do neuroma do coto desencadeia uma dor de tipo choque eléctrico descrita por outros participantes como dor de tipo queimadura.

Fisiopatologicamente, o efeito de bloqueadores de recetores α -adrenérgico seria uma boa abordagem para a “dor simpaticamente mantida”, mas infelizmente, até á data não há estudos clínicos que tenham investigado o efeito destes fármacos na dor neuropática (Nickel et al., 2012).

7.6. Reorganização do SNC

Para uma melhor compreensão deste mecanismo, é útil uma breve e sucinta revisão de alguns conceitos básicos do sistema nervoso. Em primeiro lugar, é importante ter em mente que o córtex somato-sensorial tem um papel fulcral no processamento de toda a informação somato-sensorial, e que abrange regiões distintas da parte anterior do lobo parietal, como o córtex somato-sensorial primário (S1) e córtex somato-sensorial secundário (S2) (Figura 12) (Santiago et al., 2010).

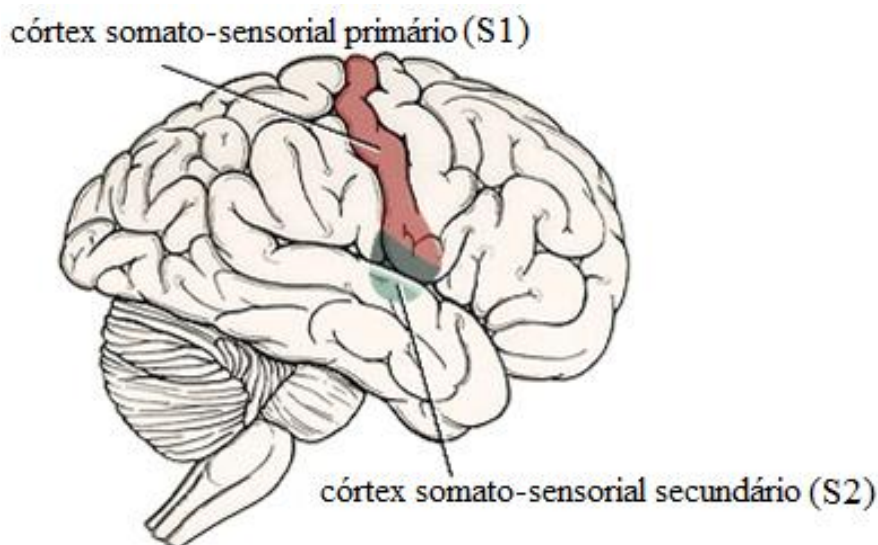


Figura 12 - Localização córtex somato-sensorial primário (S1) e secundário (S2) (adaptado de Nosek, 1996).

Outro conceito importante é o do Homúnculo de Penfield. Wilder Penfield, neurocirurgião célebre, estimulou com um elétrodo vários pontos na área S1 durante as suas cirurgias, e perguntou aos doentes o que sentiam. Deste modo, conseguiu construir um mapa da representação de toda a superfície do corpo humano no córtex somatossensorial (figura 13).

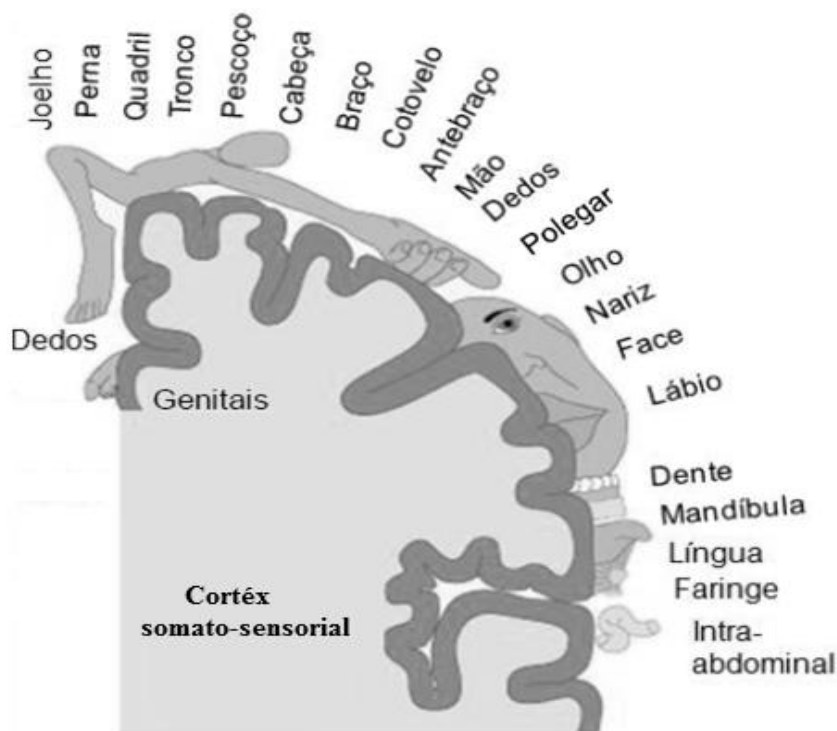


Figura 13 - Homúnculo de Penfield sensível (adaptado de Marieb & Hoehn, 2001).

Como é bem visível na figura 13, cada parte do corpo é representada proporcionalmente à sua importância na percepção sensitiva – a área da face ou do dedo indicador é enorme comparativamente ao tronco reflectindo a diferença da densidade de inervação em diferentes áreas corporais (Schott, 1993; Rotta, Ohlweiler, & Riesgo, 2007).

Apesar do mapa cortical parecer uma estrutura bem estabelecida, ele é plástico, podendo ser alterado em diversas situações, tais como lesões no SNC (Kokotilo, Eng, & Curt, 2009). Processos de reorganização cortical foram encontrados em alguns síndromas de dor neuropática, como SDCR e neuropatia do membro fantasma, através da imagiologia cerebral funcional (Nickel et al., 2012).

Por exemplo, Ramachandran & Hirstein (1998), tentaram compreender se os estímulos aplicados no corpo de doentes com amputação de membros superiores seriam bem localizados e por outro lado, se seriam percecionados no membro em falta. Um dos seus doentes com amputação traumática do membro superior esquerdo, foi submetido à seguinte experiência: sempre de olhos fechados, os autores tocaram com algodão em pontos aleatórios em toda a superfície corporal e pediram-lhe que localizasse e descrevesse qualquer sensação que sentisse. Descobriram que alguns pontos precisos da região inferior da face esquerda (ipsilateral à amputação) eram sentidos não só na face mas também erroneamente no membro fantasma (Figura 14A). Após repetição da experiência 6 meses depois, os autores constataram que as representações de alguns pontos eram substancialmente alterados (Figura 14B).

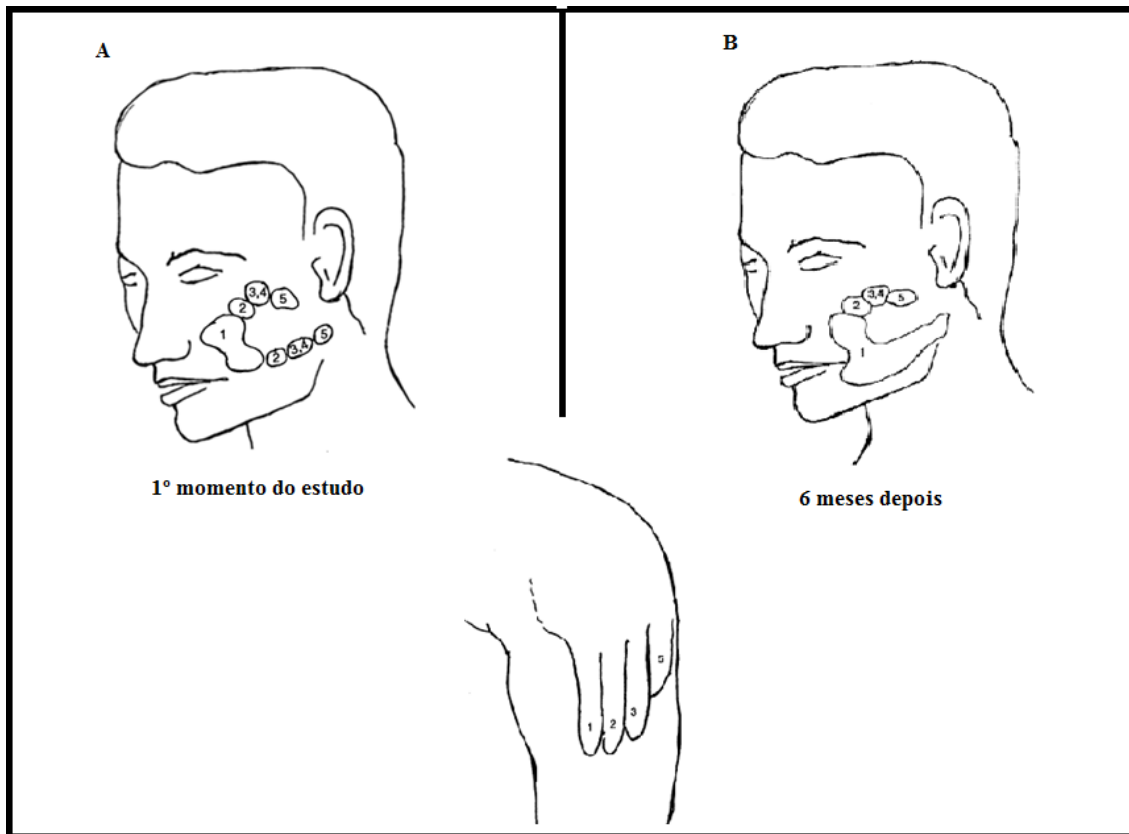


Figura 14 - Reorganização cortical (adaptado de Ramachandran & Hirstein, 1998).

Existem evidências que sugerem alterações anatómicas nas regiões envolvidas na modulação cognitiva e emocional da dor em pacientes com dor crónica. Por exemplo, têm-se observado nestes pacientes uma redução de substância cinzenta em várias regiões do cérebro, mas principalmente na ínsula, no córtex cingulado anterior e no córtex pré-frontal. Também alterações na substância branca têm sido observadas, existindo já alguns estudos que sugerem que interrupções nos tratos podem levar a vários tipos de dor crónica. Algumas linhas de evidência sugerem que a estimulação nociceptiva excessiva provoca este tipo de alterações na substância cinzenta incluindo a possibilidade de perda neuronal e consequentemente alteração do seu funcionamento (Bushnell, Ceko, & Low, 2013).

Os resultados de estudos in vivo, mostram aumentos de glutamato e/ou a diminuição do marcador neuronal N-acetil-aspartato (NAA) no córtex frontal de pacientes com dor lombar crónica e fibromialgia (Grachev, Fredrickson, & Apkarian, 2000; Grachev, Fredrickson, & Apkarian, 2002; Harris R. , et al., 2008; Harris R. E., et al., 2009; Gussew, Rzanny, Gullmar, & Scholle, 2011), estes resultados suportam a ideia de que a redução de massa cinzenta em pacientes com dor crónica pode estar

relacionada a uma possível excitotoxicidade (toxicidade resultante de uma excessiva estimulação nocicetiva) (Bushnell et al., 2013).

Estudos de imagem molecular mostram diminuição da ligação dos péptidos opióides aos seus recetores em pacientes com dor crónica, incluindo a DN, nas três regiões cerebrais mencionadas anteriormente (ínsula, córtex cingulado anterior e córtex pré-frontal) (Maarrawi, et al., 2007; Bushnell et al., 2013). Esta diminuição também foi observada no córtex e na amígdala de murganhos com inflamação crónica ou lesão do nervo, e foi relacionada com o aumento de comportamentos de ansiedade (Narita, et al., 2006a; Narita, et al., 2006b). Analisando estes estudos em conjunto, podemos dizer que pacientes com dor crónica (onde se inclui a DN) têm alterações neuroanatómicas e neuroquímicas em algumas regiões cerebrais que estão envolvidas na modulação cognitiva da dor (Figura 15) comparativamente a indivíduos saudáveis (Bushnell et al., 2013).

Há também evidências de que as alterações observadas em pacientes com dor crónica vão além da exacerbação da sensibilidade dolorosa e apresentam também mudanças em vários domínios cognitivos e emocionais (Moriarty, McGuire, & Finn, 2011). Por exemplo, pacientes com fibromialgia têm menos capacidade em reter novas informações relativamente a indivíduos saudáveis quando o ensaio das capacidades cognitivas é interrompido com distrações. Assim, as alterações anatómicas observadas em pacientes com dor crónica podem muito bem ser responsáveis pelo menor desempenho nestas tarefas cognitivas (Bushnell et al., 2013).

Vários estudos revelam que quando a sensação dolorosa é eliminada após o indivíduo ter sofrido dor crónica durante anos a redução de massa cinzenta pode ser revertida. Nestes estudos, as regiões de matéria cinzenta cerebral envolvidas na modulação da dor que tinham sofrido redução normalizaram após o tratamento bem sucedido para a dor (Gwilym, Filippini, Douaud, Carr, & Tracey, 2010; Seminowicz, et al., 2011). Isto sugere que a redução da substância cinzenta não é necessariamente causada por morte neuronal, mas sim por outras variações no tecido neuronal tais como uma redução de densidade dendrítica ou sináptica e possíveis alterações do tecido não-neuronal, como da glia (Ikeda, Tsuda, Inoue, & Murase, 2007; Zhao, Toyoda, Wang, & Zhuo, 2009; Metz, Yau, Centeno, Apkarian, & Martina, 2009).

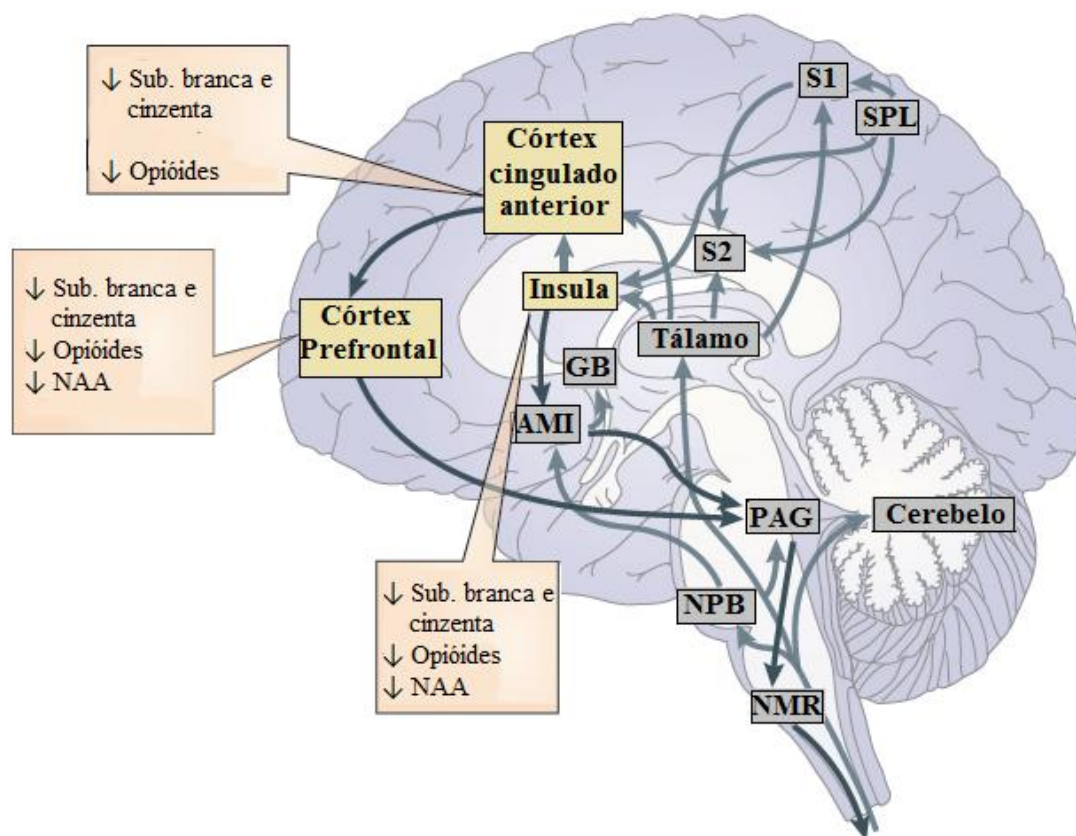


Figura 15 - Alterações nos cérebros de doentes com dor crónica (Adaptado de Bushnell et al., 2013).
SPL- Lóbo parietal superior; GB- Ganglio da base; AMI- Amígdala; NPB- Nucleo parabraquial; S1-
Córtex somatossensorial primário; S2-Córtex somatossensorial secundário; PAG-Substancia cinzenta
periaquedutal; NMR-Núcleo maior de Rafé; NAA- N-acetil-aspartato.

8. O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOR NEUROPÁTICA

No mercado atual, apenas sete fármacos (descritos na tabela 3) estão aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para tratar a DN, mas devido á eficácia limitada dos fármacos aprovados, a prescrição off-label é generalizada. Os tratamentos farmacológicos correntes englobam uma variedade de classes de fármacos onde se incluem anticonvulsivantes, antidepressivos, analgésicos opióides e anestésicos tópicos (Nightingale, 2012).

Tabela 3 - Fármacos aprovados para condições de dor neuropática (adaptado de Food and Drug Administration, 2013).

Nome Comercial	Princípio Ativo	Ano de aprovação
Lidoderm Patch	Lidocaína	1999
Neurontin	Gabapentina	2002
Lyrica	Pregabalina	2004
Qutenza	Capsaicina	2009
Gralise	Gabapentina	2011
Horizant	Gabapentina enacarbil	2012

As recomendações terapêuticas baseiam-se em evidências clínicas e estão sustentadas por estudos clínicos controlados. Assim, classificam-se os fármacos em fármacos de primeira, segunda ou terceira linha consoante os seguintes requisitos:

- Primeira linha: A eficácia para DN foi estabelecida em diversos estudos clínicos randomizados (nível de evidencia A) e os resultados mostraram-se consistentes com a experiência clínica dos autores;

- Segunda linha: A eficácia para DN foi estabelecida em diversos estudos clínicos randomizados (nível de evidencia A), contudo com reservas acerca do uso da medicação em relação às medicações de primeira linha com base na experiência clínica dos autores;

- Terceira linha: A eficácia do fármaco foi demonstrada em apenas um estudo clínico randomizado, ou os resultados da eficácia mostraram-se inconsistentes em dois ou mais estudos clínicos randomizados (nível de evidencia B). Contudo, os autores acreditam que, em circunstâncias selecionadas, a medicação pode ser uma opção razoável de tratamento (Kraychete & Sakata, 2011).

8.1. Antidepressivos

Pela sua eficácia, estes fármacos são comumente prescritos para a DN. A dose e o período de tempo requeridos para obtenção da analgesia são inferiores aos necessários para um efeito antidepressivo, logo o efeito analgésico é independente da atividade antidepressiva (Shong & Bajwa, 2003).

8.1.1. Antidepressivos Tricíclicos (ADT)

Revisões sistemáticas evidenciaram, através da análise de ensaios aleatorizados e controlados com placebo, que os ADT são eficazes no tratamento de doentes com DN periféricas (nível de evidencia A), tais como a polineuropatia dolorosa de etiologia diabética e não diabética, neuropatia pós-herpética e síndrome da dor pós-mastectomia. A evidência é especialmente elevada na neuropatia pós-herpética, com quatro ensaios, incluindo um total de 134 doentes mas também na neuropatia diabética com 9 ensaios, incluindo um total de 188 pacientes (Tabela 4) (Sindrup, Otto, Finnerup, & Jensen, 2005). Contudo, um número substancial de doentes não responde favoravelmente ao tratamento com estes fármacos mas, é conseguido um alívio parcial da DN em 40-60% dos casos (Dworkin, et al., 2007).

Noutros ensaios aleatorizados e controlados, em neuropatias relacionadas com HIV (Sindrup et al., 2005), traumatismos medulares (Cardenas et al., 2002), neuropatias induzidas por cisplatina (Hammack, et al., 2002), dor neuropática oncológica (Dworkin, et al., 2007), neuropatia do membro fantasma (Robinson, et al., 2004) e lombociatalgia (Khoromi, Cui, Nackers, & Max, 2007), os resultados dos ADT não diferiram significativamente dos resultados obtidos com placebo. Historicamente, os ADT foram os primeiros a serem utilizados no controlo da dor crónica, porque na época, se considerava a importância da depressão na dor. Posteriormente observou-se que a importância destes fármacos na dor eram independentes dos efeitos sobre a depressão (Neto & Machado, 2009) ou seja, os ADT possuem um verdadeiro efeito analgésico, mas não se exclui que aliviam a dor e depressão pelos mesmos mecanismos neurais (Sindrup et al., 2005).

Tabela 4 - Ensaios controlados por placebo de ADT na Neuropatia pós-herpética e diabética (adaptado de Sindrup et al., 2005). pla-Placebo.

	Fármaco e dose	Desenho do estudo e nº de doentes	Resultado	Doentes que atingiram mais de 50% de alívio da dor		Abandono de terapêutica devido a efeitos adversos	
				ADT	Placebo	ADT	Placebo
Neuropatia pós-herpética	Amitriptilina 73mg	Cross-over, 24	Ami>pla	16/24	1/24	1/24	0/24
	Amitriptilina 65mg	Cross-over, 34	Ami>pla	15/34	5/25	5/34	3/30
	Desipramina 167mg	Cross-over, 19	Desi>pla	12/19	2/19	5/23	3/21
	Nortriptilina 89mg e Desipramina 63mg	Cross-over, 56	ADT>pla	18/56	4/56	7/59	1/57
Neuropatia Diabética	Imipramina 100mg	Cross-over, 12	Imi>pla	7/12	0/12	1/12	0/12
	Nortriptilina 30mg	Cross-over, 18	Nor>pla	16/18	1/18	0/18	0/18
	Amitriptilina 90mg	Cross-over, 29	Ami>pla	15/29	1/29	3/32	2/31
	Imipramina 200mg	Cross-over, 20	Imi>pla	17/19	7/20	7/29	0/20
	Clomipramin a 75mg	Cross-over, 19	Clo>pla	10/19	1/19	3/24	0/20
	Desipramina 200mg	Cross-over, 19	Des>pla	7/19	1/19	3/23	0/20
	Desipramina 201mg	Cross-over, 20	Des>pla	11/20	2/20	2/24	1/24
	Imipramina 150mg	Cross-over, 18	Imi>pla	8/18	2/18	1/22	0/20
	Amitriptilina 75mg	Cross-over, 33	Ami>pla	22/33	8/33	3/36	0/33

Os ADT dividem-se em dois grandes grupos: as aminas terciárias (imipramina, amitriptilina, trimipramina e doxepina) e as aminas secundárias (desmetilimipramina, nortriptilina e protriptilina) (Moreno, Moreno, & Soares, 1999).

Os mecanismos de acção destes fármacos na dor neuropática incluem o bloqueio dos canais de sódio, inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina assim como o efeito antagonista sob os recetores NMDA, facilitando assim, as vias de inibição descendentes e diminuindo a sensibilização periférica e central (Gilron, Watson, Cahill, & Moulin, 2006).

Os ADT bloqueiam os transportadores de recaptação de serotonina e noradrenalina ao nível dos terminais nervosos pré-sinápticos, aumentando deste modo a concentração destes neurotransmissores na fenda sináptica e a interação destes com os seus recetores pós-sinápticos (Figura 16) (Schatzberg & Nemeroff, 2013). As aminas terciárias inibem preferencialmente a recaptura de serotonina (embora a amitriptilina, imipramina e clomipramina causem uma inibição balanceada da recaptação de serotonina e noradrenalina, *in vivo*) e secundárias a de noradrenalina. (Sindrup et al., 2005). A ação analgésica do ADT, está relacionada com este mecanismo favorecendo a modulação via sistema monoaminérgico (Manica, 2008).

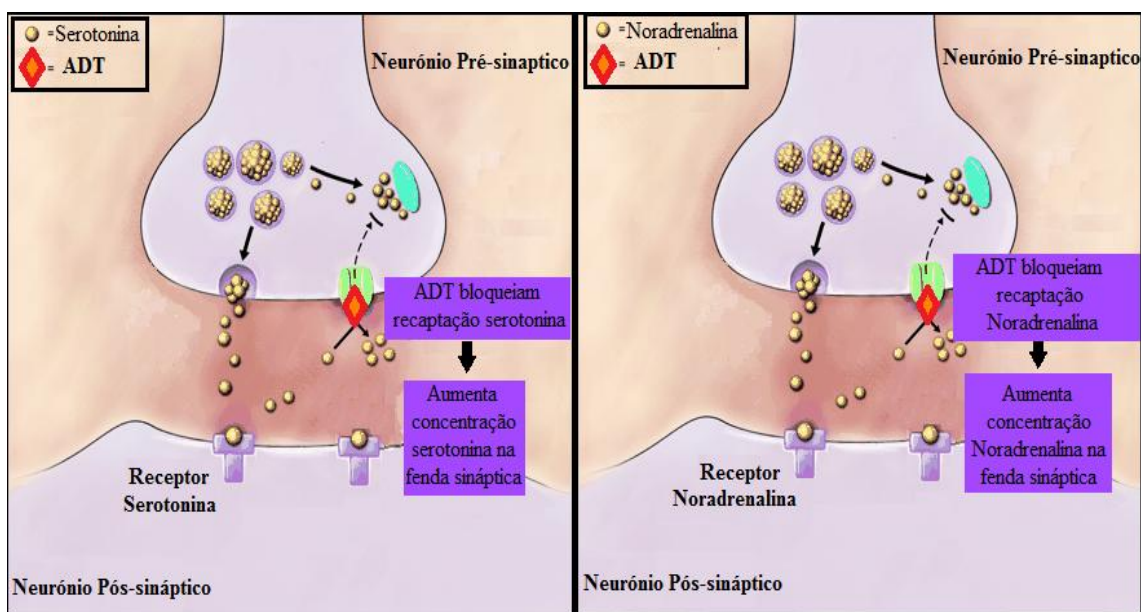


Figura 16 - Bloqueio da recaptação de serotonina e noradrenalina por ADT (Adaptado de Birmes, Coppin, Schmitt, & Lauque, 2003).

Existe também evidências que os ADT podem atuar como antagonistas dos recetores NMDA (Sindrup et al., 2005) provocando analgesia (Eisenach & Gebhart, 1995), embora não esteja completamente verificado o seu efeito em concentrações terapêuticas habituais de ADT (Sindrup et al., 2005).

A mais recente descoberta relativa à farmacologia dos ADT é a sua ação sob os canais de sódio (Sindrup et al., 2005) do tecido neuronal (experiências *in vitro*) (Pancrazio, Kamatchi, Roscoe, & Lynch, 1998).

Dick et al, (2007) demonstraram que diferentes ADT inibem canais Nav1.7 em concentrações plasmáticas terapêuticas. Os canais Nav1.7 foram escolhidos como representante dos canais de sódio, por estes serem expressos preferencialmente em

neurónios nociceptivos e terem propriedades biofísicas similares aos restantes Canais Nav TTX-sensíveis presentes em neurónios sensoriais.

O local onde estes fármacos se vão ligar no canal de sódio ainda não é certo, mas Wang, Russell & Wang (2004) verificaram que o local mais importante para a ligação é na subunidade- α , no segmento 6 no domínio 3 (D3S6) para a amitriptilina (Figura 17).

Com esta ligação, os ADT vão impedir descargas ectópicas de potenciais de ação de alta frequência nos neurónios nociceptivos e, portanto, aliviar a dor neuropática (Wang et al., 2004; Sindrup et al., 2005).

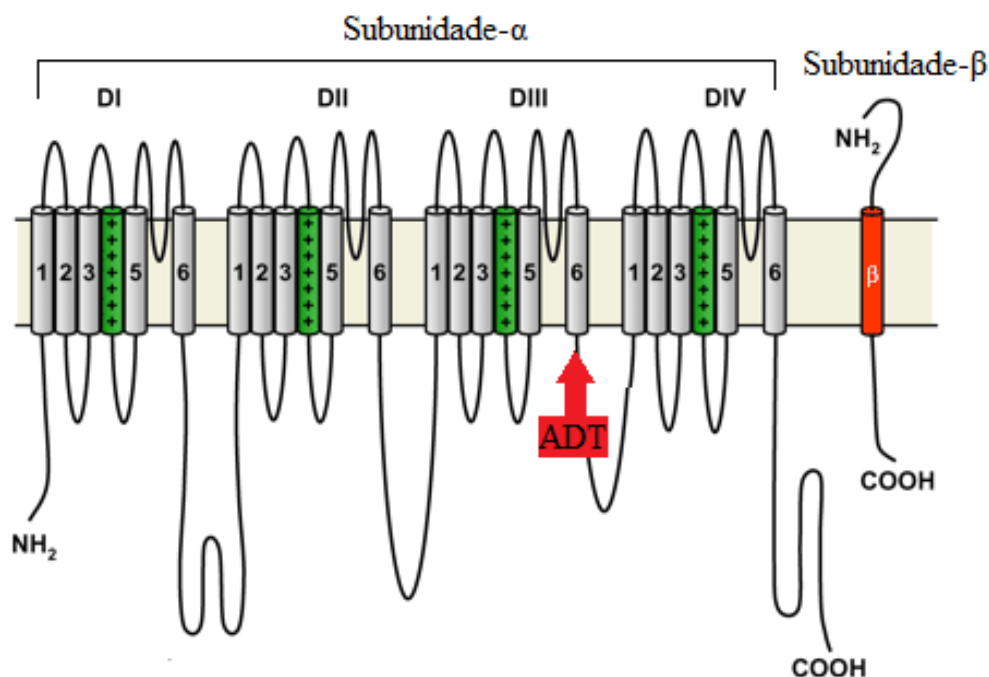


Figura 17- Local de ligação dos ADT nos canais de sódio (adaptado de Abriel, 2007).

Alguns estudos sugerem que os ADT também bloqueiam os canais de cálcio voltagem dependentes, mas esta ação associada a uma redução na DN é especulativa (Sindrup et al., 2005).

Os ADT são antagonistas de recetores histaminérgicos, α -1 adrenérgicos e muscarínicos (Tabela 5), mas estas ações estão mais correlacionadas com os efeitos adversos destes fármacos.

Tabela 5 - Perfil farmacológico ADT (adaptado de Sindrup et al., 2005). +: tem ação; +/-: tem ação parcial.

		ADT	
		Amitriptilina Imipramina Clomipramina	Nortriptilina Desipramina Maprotilina
Inibição da recaptção	Serotonina	+	+/-
	Noradrenalina	+	+
Antagonistas de recetores	α-Adrenérgicos	+	+
	H1-Histaminérgicos	+	+
	Muscarínicos	+	+
	NMDA	+	+
Bloqueio de canais iónicos	Sódio	+	+
	Cálcio	+	+

Na tabela 6, encontra-se um resumo dos efeitos adversos dos fármacos previamente apresentados na tabela 5.

Tabela 6 - Efeitos adversos ADT (adaptado de Moreno et al., 1999).

Antagonistas de recetores	Efeitos Adversos
Muscarínicos	Visão turva Xerostomia Retenção urinária Obstipação Hipertermia Hipotensão Ortostática Taquicardia Aumento da pressão ocular Disfunções sexuais
α-Adrenérgicos	Hipotensão ortostática (vasodilatação) Taquicardia reflexa Tonturas Vertigens Tremores Disfunção eréctil e ejaculatória Nariz entupido
H1-Histaminérgicos	Sonolência, Sedação, Fadiga Aumento de peso Náuseas Tonturas

Os ADT como a amitriptilina, imipramina e nortriptilina, são fármacos utilizados no tratamento de primeira linha da DN, especialmente a amitriptilina por ter a melhor eficácia analgésica documentada. A amitriptilina é eficaz para a neuropatia diabética e neuralgia pós-herpética (nível de evidencia A) e pode ser benéfica para outras síndromes dolorosas neuropáticas (Direção Geral de Saúde, 2011), mas é necessário

usá-la com cautela em pacientes que correm o risco de sofrer efeitos adversos e deve ser evitada nos idosos. A hipertrofia benigna da próstata e o glaucoma do ângulo fechado constituem duas das contra-indicações deste fármaco. O tratamento deve ser iniciado com a dose mais baixa (10 a 25 mg em toma única á noite) mas a dosagem eficaz deve ser determinada individualmente (variando entre 25mg e 150mg em toma unica diária) (INFARMED, 2010). A nortriptilina e imipramina por causarem menos efeitos anticolinérgicos podem constituir alternativa à amitriptilina (Direção Geral de Saúde, 2011).

8.1.2. Inibidores de recaptação seletivos da serotonina e noradrenalina (IRSSN)

Estudos têm demonstrado que os antidepressivos IRSSN, também aliviam a DN, embora com menor eficácia que os ADT. Para além da inibição da recaptação da serotonina e noradrenalina, também bloqueiam recetores NMDA e canais de sódio. Mas a quantidade de contra-indicações e a baixa tolerabilidade dos pacientes aos efeitos adversos dos ADT, favorece o uso dos IRSSN que têm afinidade seletiva para a serotonina e noradrenalina (Sindrup et al., 2005).

Assim, a Direção Geral de Saúde (2011) inclui a duloxetina e a venlafaxina no tratamento de primeira linha para a DN.

A duloxetina, em 3 ensaios aleatorizados e controlados, demonstrou aliviar de modo significativo a dor relativamente ao placebo em doentes com neuropatia diabética, ocorrendo poucos efeitos adversos (Raskin, et al., 2005; Goldstein, Lu, Detke, Lee, & Iyengar, 2005; Wernicke, et al., 2006). A sua eficácia e segurança foram também demonstradas num ensaio *open-label* com doentes com neuropatia diabética, com duração de 52 semanas. Neste ensaio, aparentemente, a duloxetina não afetou negativamente o controlo glicémico ou perfil lipídico dos doentes (Raskin, et al., 2006).

A duloxetina pode ser iniciada com 30 mg/dia durante 7 dias, de seguida aumenta para doses que oscilam entre 60mg em toma única ou duas vezes ao dia, não havendo benefício com doses superiores a 120 mg diárias (Direção Geral de Saúde, 2011). Este fármaco tem como efeitos adversos mais frequentes as náuseas mas tem outros efeitos adversos como a sonolência, a xerostomia, a obstipação, a anorexia, a diarreia, a hiperhidrose palmo-plantar e tonturas. Não deve ser usado em associação com inibidores da monoamina oxidase como a fluvoxamina e ciprofloxacina e utilizado com precaução com outros antidepressivos serotoninérgicos, tricíclicos, tramadol e triptofano

(síndrome serotoninérgica). Está contra-indicada na insuficiência renal grave, insuficiência hepática e hipertensão arterial não controlada (European Medicines Agency, 2009).

Relativamente à venlafaxina, em ensaios clínicos randomizados, foi demonstrada a sua eficácia em doentes com neuropatia diabética (Rowbotham, Goli, Kunz, & Lei, 2004) e outras polineuropatias dolorosas (Sindrup, Bach, Madsen, Gram, & Jensen, 2003), usando doses entre 150-225mg/dia. Resultados negativos e inconsistentes foram obtidos para condições como neuropatia pós-herpética (Grothe, Scheckner, & Albano, 2004), dor pós-mastectomia (Tasmuth, Hartel, & Kalso, 2002) e e varias condições de DN periférica e central (Yucel, et al., 2005), embora na duas ultimas condições tenham sido usadas doses mais baixas que as referidas anteriormente (Tasmuth et al., 2002; Yucel, et al., 2005). A venlafaxina, em doses menores, influencia uma recaptção de serotonina ligeiramente superior á de recaptura de noradrenalina (Moreno et al., 1999), e não exerce também efeito sobre os recetores pós-sinápticos (Sindrup et al., 2005), mas poderá bloquear os canais de sódio, embora este efeito tenha sido demonstrado em miocitos ventriculares de cobaias (Khalifa, Daleau, & Turgeon, 1999).

A venlafaxina deve ser iniciada com 37,5 mg (toma única ou duas vezes ao dia) e de seguida aumentar para doses de 150 a 225 mg/dia (apenas estas são eficazes) (Direção Geral de Saúde, 2011). As perturbações gastrointestinais são as perturbações mais frequente deste fármaco e em 5% dos doentes verifica-se aumento da tensão arterial e alterações significativas do eletrocardiograma. As suas doses devem ser reduzidas em doentes com insuficiência hepática e insuficiência renal (INFARMED, 2012).

Em suma, estes dois fármacos têm eficácia estabelecida principalmente na DN periférica associada a neuropatia diabética (nível de evidencia A).

8.1.3. Outros antidepressivos: Inibidores da recaptção da serotonina (IRSS) e Inibidores da recaptção da noradrenalina e dopamina

Os IRSS são fármacos caracterizados por a inibir a recaptção da serotonina sem ação na noradrenalina. Os IRSS têm uma fraca evidência no alívio da DN (Neto & Machado, 2009).

Dois ensaios de pequena dimensão (n=20 e n=15) indicaram uma eficácia limitada, mas significativa de paroxetina e citalopram em neuropatia diabética. Já a fluoxetina num ensaio de maior dimensão (n=46), aparentemente não teve nenhum

efeito sobre esta condição de DN. Não existem dados sobre IRSS em outras condições de DN (Sindrup et al., 2005).

A bupropiona, fármaco inibidor da recaptação da noradrenalina e dopamina revelou eficácia no alívio da DN, num estudo com doentes de etiologia mista (periférica e central) (Semenchuk, Sherman, & Davis, 2001). Estes resultados levantaram a hipótese de que o alívio da dor obtido com mecanismos serotoninérgicos e noradrenérgicos pode ser aumentado com o efeito dopaminérgico. Esta hipótese deve ser aprofundada em ensaios clínicos (Sindrup et al., 2005).

Devido á fraca evidência dos IRSS e á falta de estudos sobre os inibidores da recaptação da noradrenalina e dopamina, estes são usados apenas em tratamentos de terceira linha, sendo indicados para pacientes que não toleram ou que não obtêm alívio adequado com medicações de primeira e segunda linha. (Moreno et al., 1999).

8.2. Anticonvulsivantes

Os mais recentes avanços no tratamento da DN, envolvem os fármacos antiepilépticos (Stillman, 2006), devido a existência de semelhanças entre os mecanismos fisiopatológicos da DN e a epilepsia, nomeadamente a hiperexcitabilidade neuronal (Namaka et al., 2004). Esta classe de fármacos são estabilizadores de membrana e atuam a partir de vários mecanismos como modulação os canais Na_v e Ca_v , aumento os efeitos inibitórios do GABA e diminuição da transmissão excitatória do glutamato (Stillman, 2006).

Os fármacos anticonvulsivantes passíveis de serem utilizados na DN são os seguintes:

Gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbamazepina, ácido valproico, lamotrigina e topiramato (Direção Geral de Saúde, 2011).

8.2.1. Gabapentina e pregabalina

A gabapentina e a pregabalina (nível de evidencia A) são utilizadas como fármacos de primeira linha na dor neuropática, tendo eficácia estabelecida na neuropatia diabética e neuropatia pós-herpética (Direção Geral de Saúde, 2011).

Estes dois fármacos são análogos estruturais do neurotransmissor GABA, mas não atuam por ação gabaérgica direta nem afetam o metabolismo e recaptação do GABA (Galvão, 2005). Estes fármacos atuam ligando-se às subunidades $\alpha\text{-}2\text{-}\delta$ dos Ca_v (Figura 18) do terminal pré-sináptico, bloqueando-os e diminuindo desta maneira a exocitose do

glutamato e de substância P que como dito anteriormente (no subcapítulo 7.2) são neurotransmissores excitatórios das vias ascendentes nociceptivas (Catafau, 2006).

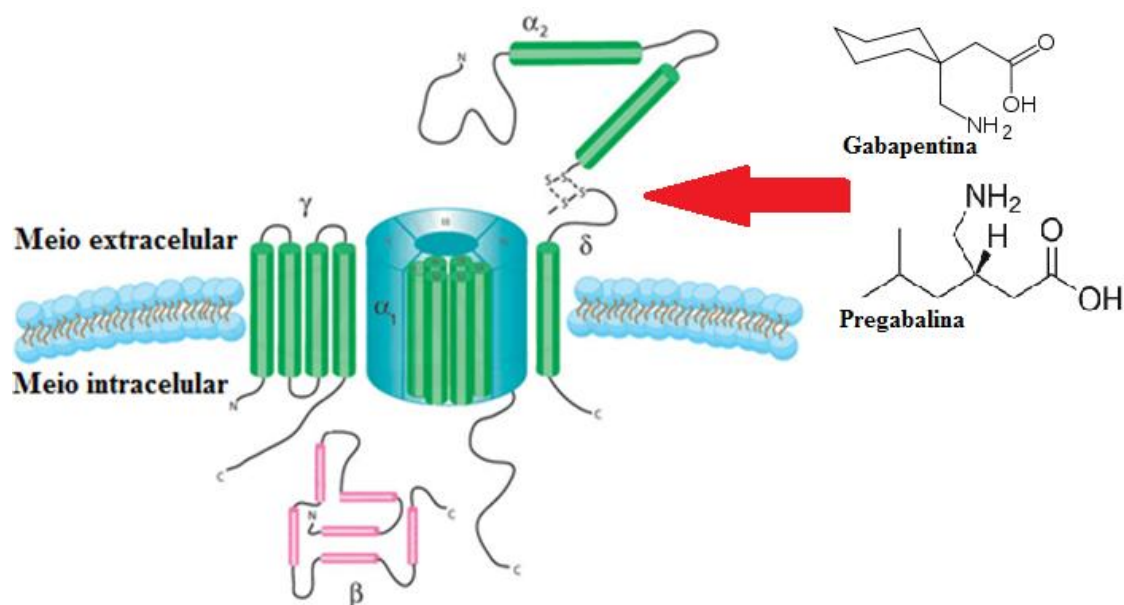


Figura 18 - Local de ligação da gabapentina e pregabalina nos canais Ca_v (adaptado de Jones, 1998).

A gabapentina aparentemente também consegue inibir a ação da D-serina, um co-agonista do local da glicina, moduladora do recetor NMDA (Galvão, 2005).

Podem ser necessárias várias semanas até que se atinja uma dosagem eficaz, que para a gabapentina, se situa normalmente entre 1800-3600mg/dia (em 3 doses diárias e com aumento preferencial na dose noturna) (Stillman, 2006).

Do ponto de vista farmacocinético, a gabapentina é um dos fármacos mais seguros para o tratamento da DN, pois não tem metabolitos ativos, a percentagem de ligação a proteínas plasmáticas é insignificante e interage pouco com outros fármacos, sendo bastante segura em doentes polimedicados (Galvão, 2005).

A pregabalina é similar á gabapentina, contudo apresenta aparentemente maior afinidade para a subunidade α-2-β dos Ca_v (Catafau, 2006) e tem um início de ação mais rápido (benefícios evidentes em 7 dias) (Stillman, 2006). A titulação deste fármaco deve ser iniciada com 25 a 75 mg duas vezes ao dia, com incrementos cada 3 a 5 dias, até atingir 150mg/dia. A dose máxima, se necessário, não deverá exceder os 600 mg/ dia (Direção Geral de Saúde, 2011).

Os efeitos adversos mais comuns destes dois fármacos são sonolência, tonturas e sedação (Kraychete & Sakata, 2011).

8.2.2. Carbamazepina

A carbamazepina estabiliza as membranas dos nervos hiperexcitados, inibe a descarga neuronal repetitiva e reduz a propagação sináptica dos impulsos excitatórios. A prevenção de estímulos repetitivos dos potenciais de ação sódio-dependentes na despolarização dos neurónios via bloqueio dos canais Na_v (Figura 20) é o seu principal mecanismo de ação (Galvão, 2005; Catafau, 2006). Foi também demonstrada a ação da carbamazepina em recetores NMDA e outros incluindo os recetores purinérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos e colinérgicos (Silva & Cabral, 2008).

Em suma, este fármaco estabiliza as membranas dos nervos hiperexcitados, anulando a atividade espontânea ectópica dos axónios A δ e C, sem afetar a condução nervosa fisiológica (Galvão, 2005).

A carbamazepina está indicada na nevralgia do trigémio como tratamento de primeira linha (nível de evidencia A) (Direção Geral de Saúde, 2011), na qual é o medicamento mais eficaz (Galvão, 2005). A eficácia deste fármaco pode estar comprometida por baixa tolerabilidade e interações farmacológicas (Direção Geral de Saúde, 2011). Os seus efeitos secundários mais comuns são náuseas, vômitos, sonolência e ataxia. A sua administração obriga a monitorizações periódicas do hemograma e ionograma já que pode provocar anemia aplásica e leucopenia assim como hiponatremia no início da terapia. A carbamazepina altera a atividade de várias enzimas como do citocromo P450, resultando numa aceleração do metabolismo de fármacos coadministrados e em interações medicamentosas conhecidas como por exemplo, diminuição da eficácia de pílulas contraceptivas. Por isto, a carbamazepina deve ser administrada sobre rigorosa monitorização em pacientes com disfunções hepáticas e renais (INFARMED, 2009).

A titulação da carbamazepina é iniciada com 200 mg duas vezes ao dia e a sua dose máxima, não deverá exceder 1200mg/dia (2 a 4 vezes/dia) (Direção Geral de Saúde, 2011).

8.2.3. Oxcarbazepina

A oxcarbazepina é um derivado da carbamazepina que provavelmente, exerce o seu efeito analgésico pelo bloqueio dos canais Na_v (Figura 19), tal como a carbamazepina. Para além disso, o efeito sob o aumento da condutância de potássio e a modulação dos canais Ca_v (Figura 20) envolvidos na sensibilização central, podem também contribuir para a ação deste fármaco na DN (Galvão, 2005; INFARMED,

2009). Tem eficácia estabelecida na nevralgia do trigémio (nível de evidência B), estando indicado nas situações de intolerabilidade à carbamazepina.

A sua titulação deve ser iniciada com 300 mg duas vezes ao dia, e a dose máxima, não deverá exceder 1800 mg/dia. Os efeitos secundários mais comuns são náuseas, vômitos e sonolência (Direção Geral de Saúde, 2011).

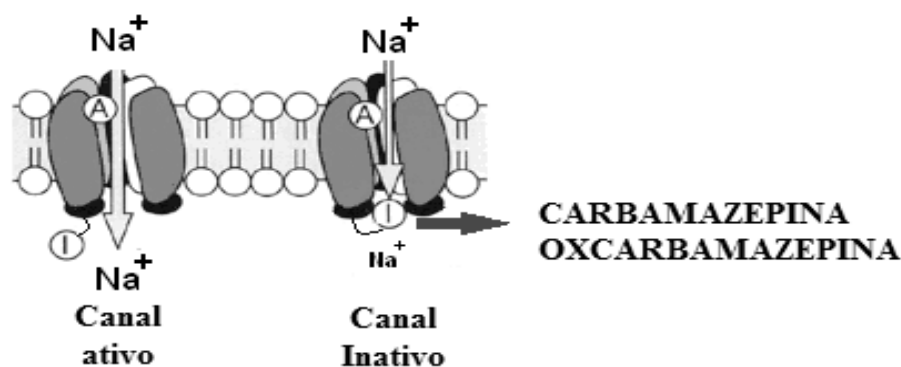


Figura 19 - Bloqueio dos canais Na_v pela carbamazepina e oxcarbazepina (adaptado de Araújo, Silva, & Freitas, 2010). Na^+ -Sódio.

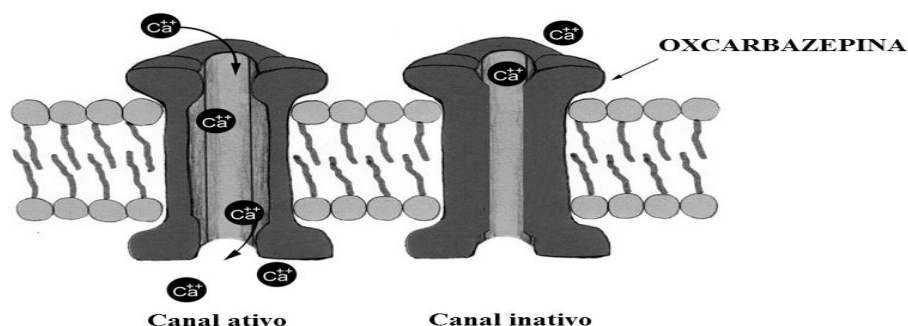


Ilustração 20 - Bloqueio dos canais Ca_v pela oxcarbazepina (Adaptado de Ochoa et al, 2013).

8.2.4. Ácido valproico

O ácido valproico aumenta as concentrações de GABA no SNC, ao que parece por estimular a descarboxilase do ácido glutâmico (GAD: enzima que catalisa a descarboxilação do glutamato em GABA) e inibir as enzimas GABA-transaminase e succinil-semialdeído desidrogenase (enzimas implicadas no metabolismo do GABA). Este fármaco também atua também nos canais Na_v com um mecanismo semelhante ao da carbamazepina e reduz o limiar de abertura dos canais de cálcio. Tem também ação agonista nos recetores GABA-A e capacidade de diminuir a expressão do c-fos (Galvão, 2005).

Contudo, diversos estudos revelam uma eficácia dúbia deste fármaco, no controlo da DN (Catafau, 2006). Em três ensaios de grupos paralelos do mesmo centro de estudo (43-57 doentes), o ácido valproico apresentou eficácia no alívio da dor na neuropatia diabética e neuropatia pós-herpética. Já um estudo *cross-over*, com 31 pacientes não demonstrou nenhuma diferença entre o ácido valproico e o placebo no tratamento da polineuropatia dolorosa como também num subgrupo de pacientes com neuropatia diabética. Noutro estudo o ácido valproico também não se mostrou significativamente melhor do que o placebo no alívio da dor em pacientes com lesões na medula espinhal (Finnerup et al., 2005).

8.2.5. Lamotrigina

A lamotrigina é um bloqueador dos canais Na_v e diminui a libertação de glutamato dos neurónios pré-sinápticos (INFARMED, 2012) e demonstrou resultados contraditórios em diversos estudos. A lamotrigina (400 mg/dia) permitiu aliviar a dor na nevralgia trigeminal, na neuropatia diabética como um tratamento adjuvante e na DN pós AVC. Na neuropatia associada ao HIV, um pequeno estudo mostrou um efeito significativo da lamotrigina (300 mg/dia), mas num estudo mais amplo com administração de 600 mg/dia não se revelou muito eficaz sobre os parâmetros secundários em pacientes que recebiam terapia anti-retroviral neurotóxica. Em doentes com lesões na medula a lamotrigina também não demonstrou efeito, mas revelou-se eficaz num subgrupo com lesão parcial (Finnerup et al., 2005).

8.2.6. Topiramato

Por ultimo, o topiramato atua em vários mecanismos de ação que podem contribuir para diminuição da DN: O topiramato reduz a frequência dos potenciais de ação quando os neurónios são sujeitos a uma despolarização, o que indica que modula os canais Na_v ; potencia o influxo de cloro por ação do GABA sobre o seu recetor GABA-A; reduz a atividade excitatória do glutamato impedindo a sua ligação aos seus recetores kainato e AMPA (não tem efeito aparente no recetor NMDA); bloqueia os canais Cav (INFARMED, 2009; Lin, 2011).

O topiramato revelou-se eficaz num estudo aleatorizado e randomizado com doente com neuropatia diabética, sendo ineficaz noutras patologias da DN (Finnerup et al., 2005) mas com resultados contraditórios em estudos realizados em doentes com nevralgia do trigémio (Catafau, 2006).

Devido á inconsistência e resultados discrepantes dos estudos realizados com os três últimos fármacos (ácido valproico, lamotrigina e topiramato), estes fármacos são considerados segundo a Direção Geral de Saúde (2011), fármacos de terceira linha.

8.3. Analgésicos opióides

Os analgésicos opióides são outra classe de fármacos utilizada na DN (Baron et al., 2010).

Os opióides mimetizam a ação dos péptidos endógenos conhecidos como encefalinas, endorfinas e dinorfinas (Medeiros, 2005). Estes fármacos vão interagir diretamente com os recetores μ (endorfinas), recetores κ (dinorfinas e endorfinas) e recetores δ (encefalinas e endorfinas) que podem coexistir na mesma célula (Brunton, Chabner, & Knollmann, 2011). A interação do opióide com o seu recetor acoplado a uma proteína Gi leva a uma diminuição das concentrações de AMPc intracelular. Por outro lado, outras subunidades da proteína-G permitem a abertura dos canais de potássio e o fecho dos canais Ca_v . Em conclusão os opióides inibem, em regra geral os neurónios alvos (Lorenzo et al., 2008).

Os opióides exógenos ligam-se de forma seletiva aos diferentes recetores promovendo analgesia (Medeiros, 2005). Na tabela 7 podemos ver a distribuição destes recetores no SNC e seus principais efeitos causados aquando da sua ativação.

Tabela 7 - Distribuição e efeitos causados pela ativação de recetores μ , δ e κ (adaptado de Medeiros, 2005).

Recetor	Distribuição	Efeitos causados pela ativação do recetor
μ	-Maior número de recetores no córtex cerebral, tálamo e PAG -Raros na medula espinhal	-Tem essencialmente um efeito analgésico na dor aguda e crónica. -Outros efeitos: euforia, dependência física, depressão respiratória, hipotermia, bradicardia e miose.
δ	-Distribuição difusa no córtex cerebral, hipocampo, amígdala e no bulbo olfativo (sistema límbico)	-Parecem ser os locais preferenciais para a ligação das encefalinas, induzindo analgesia -Outros efeitos: euforia, efeitos autonómicos e efeitos relacionados com a vertente afetivo-motivacional do sistema nociceptivo
κ	-Maior concentração de recetores na medula espinhal, tálamo, hipotálamo e córtex cerebral	-Têm uma ação pouco clara, parecendo no entanto estabelecer uma atividade de base sobre a qual atuam os recetores μ e δ . No entanto a analgesia que induzem é de origem espinhal. Esta analgesia parece ser mais importante nos estados de dor crónica -Outros efeitos: sedação

Na tabela 8 estão representadas a afinidade de alguns fármacos opióides para cada tipo de recetor.

Tabela 8 - Ação e afinidade de alguns fármacos opióides nos recetores μ , δ e κ (adaptado de Brunton et al., 2011).

+: atividade agonista; (+): atividade agonista parcial; *: atividade antagonista; -: atividade fraca ou inexistente

Fármaco opióide	Recetor μ	Recetor δ	Recetor κ
Morfina e oximorfina	+++	-	+
Hidromorfona	+++	-	+
Buprenorfina	(+++)	-	**
Fentanilo	+++	-	-
Sulfentanilo	+++	+	+
Metadona	+++	-	-

No SNC, os opióides vão também aumentar a atividade do sistema modulador da dor, diminuir a resposta neuroendócrino-metabólica (sistema límbico e hipotálamo) e alterar a resposta cognitiva e emocional da dor (sistema límbico e córtex). Na medula espinhal vão diminuir a excitação da substância P e glutamato dos axónios do tipo C na fenda sináptica, hiperpolarizar o neurónio pós-sináptico e controlar a expressão dos proto-oncogenes c-fos e c-jun. Na periferia, diminuem os péptidos envolvidos na sensibilização de nociceptores (bradiquinina, Substância P) e reduzem o edema e a hiperalgesia induzida por prostaglandinas. Estes mecanismos são resumidos na figura 21 (Medeiros, 2005).

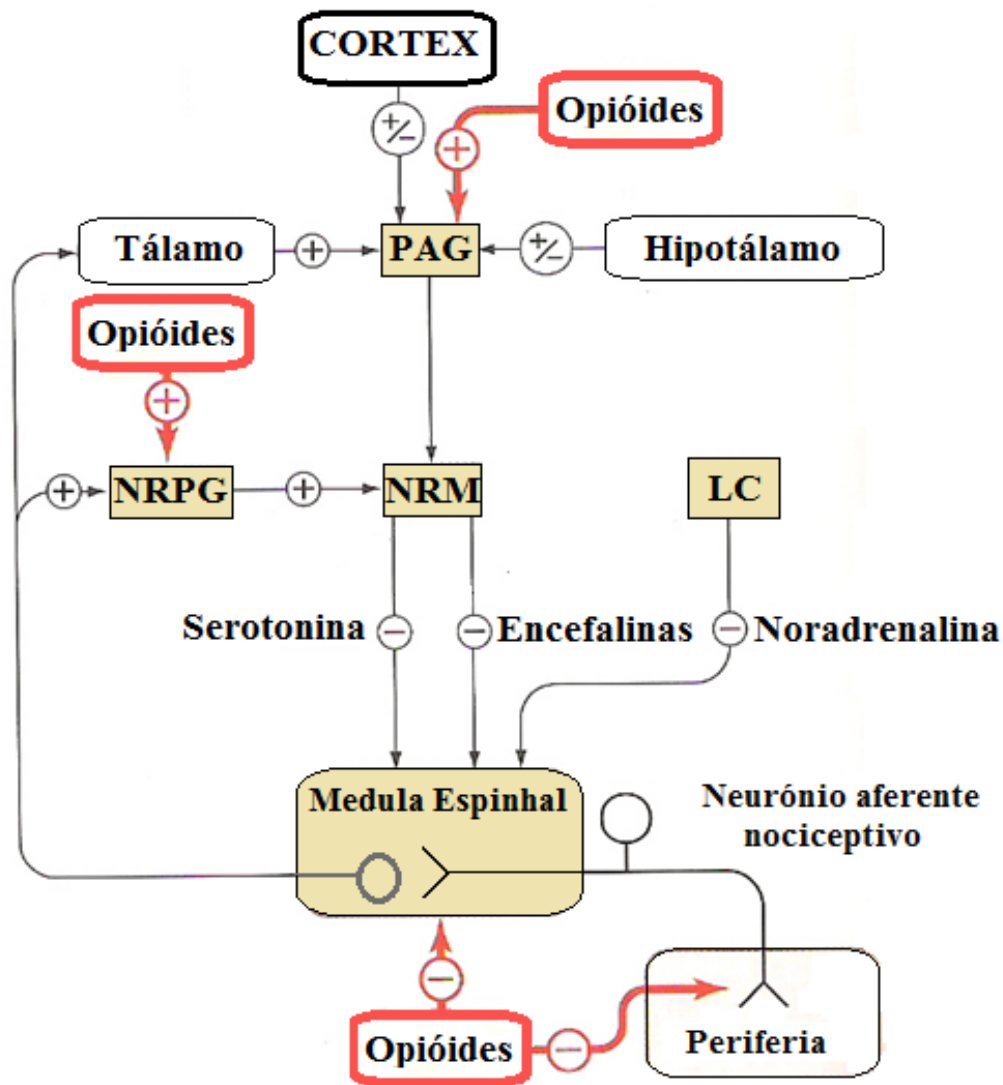


Figura 21 - Locais de ação dos fármacos opióides na via moduladora da dor (adaptado de Rang, Dale, Riller, & Flower, 2003). PAG-Substancia cinzenta periaquedutal; NRPG-Núcleo reticular paragigantocelular; NRM-Núcleo maior de Rafé; LC-Locus coeruleus.

Fármacos opióides como a metadona, a morfina, fentanilo e codeína além de serem potentes agonistas dos receptores μ (opióides fortes), também bloqueiam os recetores NMDA e os transportadores das monoaminas (noradrenalina e serotonina). Estas propriedades que não resultam da ligação direta aos recetores opiáceos, podem ajudar a compreender a sua capacidade de aliviar dores difíceis de tratar, como a DN. Por exemplo, o tramadol, opióide fraco, é agonista parcial dos recetores μ e portanto a sua atividade analgésica não é devida de modo exclusivo á sua ação sobre estes recetores. Os seus efeitos envolvem também a inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina (Álamo, Cuenca, Guerra, Lopez-Muñoz, & Zaragoza, 2005).

Os principais fármacos opióides usados na DN, são a codeína, morfina, oxycodona, metadona e tramadol (Neto & Machado, 2009).

Os analgésicos opióides orais, em ensaios aleatórios e randomizados com duração de 8 dias a 8 semanas, demonstraram eficácia em diversos casos de DN periférica e central (Morley et al., 2003; Rowbotham et al., 2003), incluindo neuropatia diabética (Gimbel, Richards, & Portenoy, 2003; Watson, Moulin, Watt-Watson, Gordon, & Eisenhoffer, 2003), neuropatia pós-herpética (Watson & Babul, 1998; Raja, et al., 2002) e neuropatias associadas ao membro fantasma (Huse, Larbig, Flor, & Birbaumer, 2001).

O tramadol, em doentes com DN, pode ser um pouco menos eficaz do que os outros analgésicos opióides orais mais potentes (Finnerup et al., 2005). Os resultados de estudos em doentes com neuropatia pós-herpética (Boureau, Legallier, & Kabir-Ahmadi, 2003), neuropatia diabética (Harati, et al., 1998) e polineuropatias dolorosas de etiologias diversas (Sindrup et al., 1999), e dor pós-amputação (Wilder-Smith, Hill, & Laurent, 2005) demonstraram que o tramadol reduz a dor e melhora alguns aspetos da qualidade de vida relacionada com a saúde (Duhmke, Hollingshead, & Cornblath, 2005).

Embora os opióides se demonstrem eficazes na DN em múltiplos estudos, são considerados pela Direção Geral de Saúde (2011), fármacos de segunda ou terceira linha. Isto porque em primeiro lugar, estes fármacos têm mais efeitos adversos (entre os mais frequentes estão a obstipação, sedação, náuseas, tonturas e vômitos) que poderão persistir durante todo tratamento, carecendo de maior vigilância do que os ADT e os anticonvulsivantes. Em segundo lugar, existem preocupações quanto à segurança do seu uso a longo prazo, incluindo os riscos de hipogonadismo, alterações imunológicas e mau uso ou adição aos opióides (Dworkin, et al., 2007; Direção Geral de Saúde, 2011; Kraychete & Sakata, 2011).

8.4. Antiarrítmicos da classe I

A classificação de fármacos anti-arrítmicos é dividida em 4 classes (I a IV). Sendo que a classe I engloba fármacos que bloqueiam os canais Na_v (Barros & Barros, 2010).

Fármacos como a lidocaína e a mexiletina, da classe I foram estudados na DN (Neto & Machado, 2009). A mexiletina demonstrou resultados dúbios em ensaios realizados com neuropatia diabética e outras condições de DN, em dosagens dificilmente toleráveis por serem elevadas (Finnerup et al., 2005; Tremont-Lukats, Challapalli, McNichol, Lau, & Carr, 2005).

Relativamente à lidocaína, a FDA aprovou o uso de emplastos deste fármaco para o tratamento da neuropatia pós-herpética (Catafau, 2006). Estando a eficácia dos emplastos a 5% (700 mg) estabelecidas para esta condição de DN (nível de evidência A), estes constituem o tratamento de primeira linha (Direção Geral de Saúde, 2011). Os ensaios revelaram um alívio bem mais significativo da dor usando estes emplastos relativamente a emplastos com placebo em diversos casos de DN periférica e alodinia (Meier, et al., 2003), mesmo sem neuropatia pós-herpética. Sendo uma formulação tópica, é também recomendada em doentes com DN de origem periférica localizada mas não em situações de DN de origem central (Dworkin, et al., 2007).

A lidocaína, atua como anestésico local através da ligação ao canal de sódio bloqueando o seu influxo, criando uma diminuição da excitabilidade celular e reduzindo a atividade dos neurónios nociceptivos (Baron et al., 2010; Flores, Castro, & Nascimento, 2012).

Os emplastos de lidocaína devem ser utilizados por um período de 12 horas em cada 24 horas e não se deverá exceder os 4 emplastos simultâneos.

Se após 15 dias, não se verificar melhoria da sintomatologia algica, esta terapêutica deverá ser suspensa. A European Federation of Neurological Societies (EFNS) recomenda este fármaco em idosos nos quais haja preocupação com os efeitos centrais da terapêutica oral. Estes emplastos de lidocaína são seguros, com baixa absorção sistémica e com ligeiros efeitos locais (eritema e rash) (Direção Geral de Saúde, 2011).

8.5. Capsaicina

A ação analgésica da capsaicina baseia-se na sua capacidade de se ligar aos recetores TRPV1 (referidos no subcapítulo 7.1) presentes no terminal periférico do axónios do tipo C e Aδ. E este fármaco atua essencialmente em duas fases: Numa fase

inicial, a capsaïcina liga-se aos recetores TRPV1, estimulando os neurónios sensitivos de forma seletiva acentuando a libertação de substância P e promovendo o esvaziamento das suas reservas. Numa fase mais tardia, a capsaïcina previne a acumulação da substância P nas vesículas sinápticas por diminuição da sua síntese e do seu transporte axonal. É quando se inicia esta segunda fase, que o neurónio se dessensibiliza aos estímulos dolorosos (INFARMED, 2012; Reyes-Escogido, Gonzalez-Mondragon, & Tzompantzi, 2011).

Os adesivos cutâneos de capsaïcina a 8% (179 mg capsaïcina) apresentam evidência de eficácia de nível A para o tratamento da neuropatia pos herpética e neuropatia associada ao HIV mas não estão indicados no tratamento da neuropatia diabética (Direção Geral de Saúde, 2011).

Os efeitos adversos da capsaïcina, podem comprometer a adesão ao tratamento (Flores et al., 2012). Traduzem-se por sensação de queimadura e ardor (durante os primeiros dias de tratamento em 50% dos casos), prurido e eritema. No doente hipertenso a dor poderá provocar instabilidade tensional durante o procedimento (Direção Geral de Saúde, 2011; INFARMED, 2012).

A sua indicação e a complexidade do seu procedimento justificam a sua utilização no âmbito de Unidades de Dor. Desta maneira, a capsaïcina é considerada um tratamento de terceira linha, sendo que, normalmente os doentes são reencaminhados para estas unidades quando as terapêuticas de primeira e segunda linha falharam (Direção Geral de Saúde, 2011).

8.6. Antagonistas do recetor NMDA

O dextrometorfano, a memantina e a cetamina são fármacos antagonistas dos recetores NMDA (Catafau, 2006). Como dito anteriormente no subcapítulo 7.3, a ativação destes recetores pelo glutamato, está associada ao influxo de cálcio e sódio (Traynelis, et al., 2010). Assim, a ideia de bloquear os recetores NMDA para controlar a dor neuropática é atraente, no entanto, os ensaios clínicos com dextrometorfano e memantina demonstraram resultados ambíguos (Finnerup et al., 2005). A cetamina, por outro lado, parece ser eficaz nas síndromes de dor neuropática como a neuralgia pós-herpética e SDCR (Eide, Jorum, Stubhaug, Bremnes, & Breivik, 1994; Kiefer, et al., 2008).

Na norma nº43/2011 da Direção Geral de Saúde, o uso destes fármacos na DN não está previsto.

Em suma, a opção terapêutica analgésica deve obedecer a critérios de efetividade e é resumida na Tabela 9:

Tabela 9- Fármacos preconizados como terapêutica de primeira linha para as várias etiologias de DN.

ETIOLOGIA	PRIMEIRA OPÇÃO TERAPÊUTICA
DN periférica	amitriptilina, pregabalina
Neuropatia diabética	duloxetina, venlafaxina, amitriptilina
Nevralgia do trigémio	Carbamazepina, oxcarbamazepina
Neuropatia pós-herpética	ADT, gabapentina, pregabalina
DN central	ADT, pregabalina

Em caso de analgesia insatisfatória, com fármacos de primeira linha, em dose máxima tolerável, deve oferecer-se tratamento com uma outra classe farmacológica de forma isolada ou em associação (terapêutica de segunda opção).

Se a analgesia se mantém insatisfatória com os fármacos de segunda linha (em mono ou em associação) nas doses máximas preconizadas, deve iniciar-se o procedimento de referenciação destes doentes a unidades especializadas no tratamento da dor (Figura 22) (Direção Geral de Saúde, 2011).

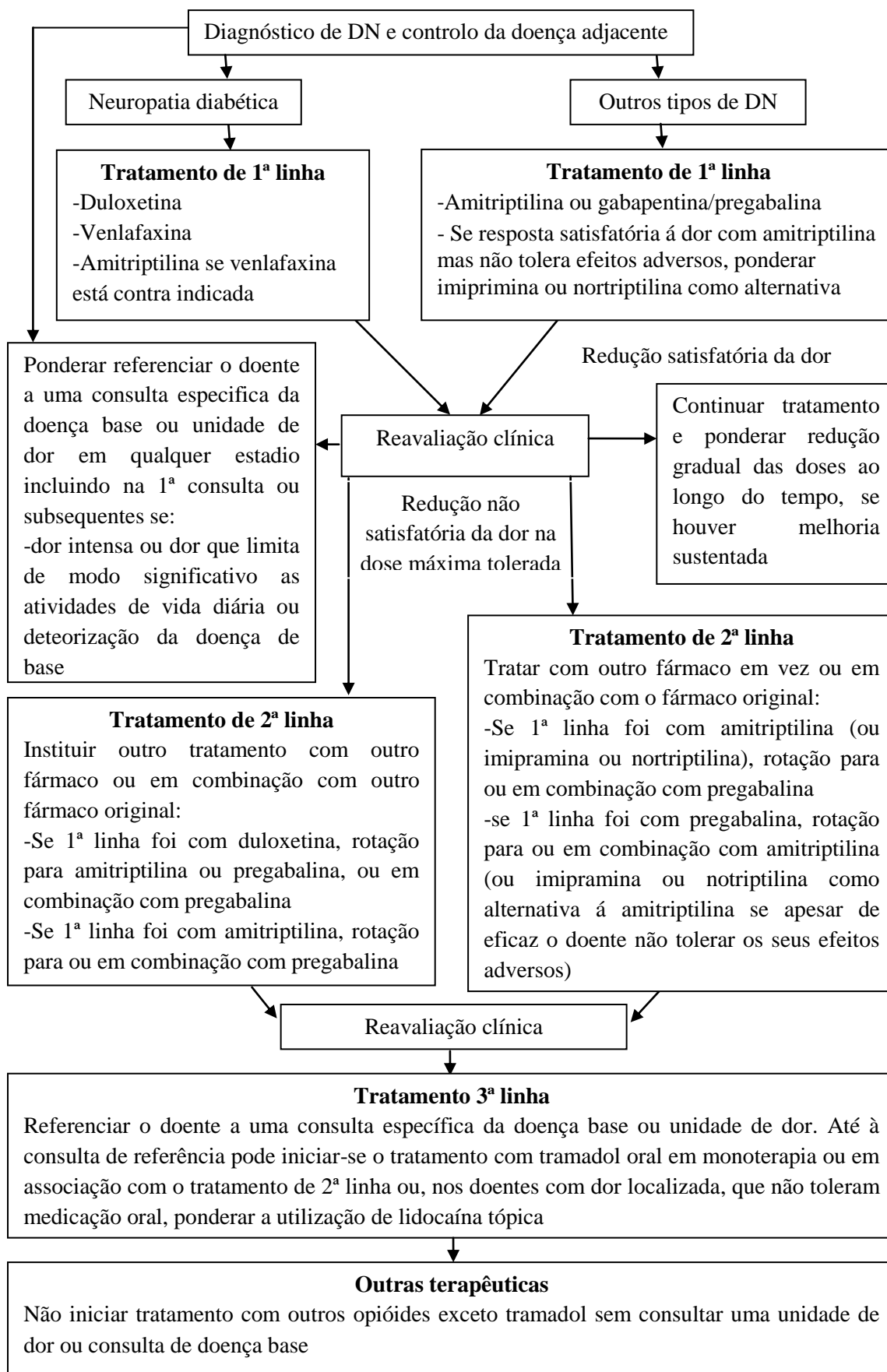


Figura 22- Diagrama de tratamento da DN (Adaptado de Direção Geral de Saúde, 2011).

9. FÁRMACOS EM DESENVOLVIMENTO

A DN é uma das condições mais estudadas e o interesse por parte da indústria farmacêutica têm crescido nos últimos anos. Em 2011 havia cerca de 79 compostos sob investigação para esta patologia.

Os novos fármacos tentam oferecer maior conveniência de administração como uma redução da sua frequência (Nightingale, 2012). É exemplo destes novos fármacos o Eladur, um penso transdérmico com bupivacaína que está na fase II desenvolvimento para o tratamento da neuropatia pós-herpética e requer apenas a aplicação de um penso a cada 3 dias, tendo assim, maior duração de ação em comparação com as 12 horas de ação dos pensos de lidocaína (aplicação diária) (Wallace, et al., 2008; Durect, 2013).

Fármacos como AmiKet (cetamina e amitriptilina) e ARC-4558 (clonidina) são administrados sobre a forma de creme e gel tópicos oferecendo um método de aplicação mais versátil do que a formulação de patch (Arcion, 2010; Tarrytown, 2012) sendo de particular importância para vários tipos de dor neuropática periférica muitas vezes localizadas nas mãos e pés, onde a aplicação do patch pode ser difícil.

Uma perspetiva inovadora para o desenvolvimento de análgésicos baseia-se no facto de os analgésicos encontrados na Cannabis sativa, como o Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (Δ^9 -THC) imitarem os endocanabinóides (Roques, Fournié-Zaluski, & Wurm, 2012). Os endocanabinóides têm dois tipos de recetores: CB1 e CB2. Estudos demonstraram um aumento da expressão dos recetores CB1 no tálamo contralateral à lesão em doentes com DN, o que pode explicar a maior eficácia analgésica dos canabinóides em casos crónicos. A ativação dos recetores CB1 está associada às propriedades anti-hiperalgésicas e antialodínicas dos canabinóides (Duran, Laporte, & Capellà, 2004). Estudos sugerem que também os recetores CB2, classicamente relacionados com a resposta imunológica, estão implicados com a antinociceção (Siegling, Hofmann, & Denzer, 2001).

De facto, os agonistas de receptores canabinóides têm um marcado efeito analgésico. O problema que se põe é que podem estimular excessivamente esses recetores levando a efeitos adversos indesejáveis tais como disforia, alterações na coordenação motora e perturbações da memória. Assim, estratégias alternativas para aproveitar o sistema endocanabinoidérgico são desejáveis (Roques et al., 2012).

Medicamentos com novos mecanismos de ação ou mais seletivos representam acréscimos úteis para o mercado da dor neuropática, dada a alta percentagem de pacientes que não respondem às opções terapêuticas atuais. Estas novas moléculas

apresentadas na Tabela 10 estão a ser investigadas a luz dos conhecimentos mais recentes do sistema nocicetivo (Nightingale, 2012).

Estudos têm revelado que a experiência dolorosa é diferente em machos e fêmeas, assim como a resposta a algumas classes de analgésicos (Palmeira, Ashmawi, & Posso, 2011). As mulheres tendem a ser mais sensíveis à dor. Isto deve-se, principalmente, às diferenças hormonais e genéticas, bem como às influências sociais e culturais que existem entre homens e mulheres (Mogil, 2012). São necessários mais estudos para elucidar os fatores biológicos e psicossociais básicos responsáveis por estas diferenças, de modo a possibilitar melhor tratamento em função do sexo (Palmeira et al., 2011).

Tabela 10 - Exemplos de fármacos em estudo para tratamento de DN.

Fármaco	Mecanismo de ação	Formulação	Indicação	Fase	Empresa responsável e parcerias	Referência bibliográfica
Eladur (buvicaína)	Bloqueador de canais de sódio	Penso transdérmico	Neuropatia pós-herpética	II	Durect (King/Pfizer)	Wallace, et al., 2008
AmiKet (cetamina e amitriptilina)	ADT, antagonista dos recetores NMDA	Tópica	Neuropatia diabética e pós-herpética, DN induzida por quimioterapia	II	EpiCept	Tarrytown, 2012
ARC-4558 (Clonidina)	Agonista recetores α -adrenérgicos	Tópica	Neuropatia diabética	II	Arcion	Arcion, 2010
NW-1029 (ralfinamida)	Bloqueador seletivo dos canais de sódio, inibidor dos canais de cálcio, antagonista dos recetores NMDA	Oral	DN	II	Newron	Nightingale, 2012
AVP-923 (dextrometorfano e quinidina)	Antagonista recetores NMDA, agonista recetor σ -1	Oral	Neuropatia diabética	III	IriSys (Avanir)	Olney & Rosen, 2010
F-0434 (gabapentina + vitaminas do complexo B)	Bloqueador canais de sódio	Oral	Neuropatia diabética e polineuropatia	III	Merck KGaA	Merck KGaA, 2013
XEN402	Inibidor canais $Na_v1.7$	Tópica	Neuropatia pós-herpética	II	Xenon	Xenon , 2012

CNV1014802	Inibidor canais Na _v 1.7	Oral	DN com radiculopatia	II	Convergence	Convergence Pharmaceuticals, 2011
Tanezumab	Anticorpo NGF	Injetável	DN	II	Pfizer	Pfizer, 2012
losmapimod	Inibidor proteína cinase p38 MAP	Injetável Oral	DN periférica	II	Glaxo Smith Kline	Ostenfeld, et al., 2013
ABT-652	Antagonista recetores histamina H3	Oral	Neuropatia diabética	II	Abbott	Abott, 2013
KHK-6188	Agonista recetores canabinoides CB2	Oral	DN	II	Kyowa Kirin	Kyowa Kirin, 2013
CNSB015 (flupirtina)	Agonista canais de potássio, antagonista recetores NMDA, agonista recetores opióides	Oral	DN	II	Relevare Pharma	Relevare Pharmaceuticals, 2011
NXN-462	Inibidor da Oxido nítrico sintetase	Oral	Neuropatia pós herpética	II	NeurAxon	NeuroAxon Inc., 2013
Cyt-1010	Agonista recetor opióide μ	Injetável	DN	I	Cytogel	Darien, 2011
AV-101	Antagonista da associação da glicina aos recetores NMDA	Oral	DN	I	VistaGen	VistaGen Therapeutics, 2012
PHE-377	Antagonista canais TRPV1	Oral	DN	I	PharmEste	PharmaEste, 2012

10. CONCLUSÃO

A crescente e diversificada etiologia da DN tornam cada vez mais frequente a sua identificação adequada ao nível dos cuidados primários.

Alguns anos atrás, os conhecimentos sob os mecanismos responsáveis da DN eram escassos. Atualmente foram identificadas diversas alterações celulares provocadas pela lesão do sistema nervoso periférico e/ou central que podem ser relevantes para o aparecimento da dor. Esta permitem um maior conhecimento do sistema nociceptivo favorecendo não só a compreensão dos mecanismos de ação dos fármacos atuais mas também o desenvolvimento de novas terapias mais eficazes e seguras. Um maior conhecimento dos mecanismos de geração e transdução da informação dolorosa e a sua tradução em sinais e sintomas em pacientes com DN permitirá aos profissionais de saúde um diagnóstico mais adequado dos mecanismos subjacentes em cada patologia. Será então possível desenvolver terapias personalizadas e individualizadas a partir de fármacos que atuem sobre esses mecanismos específicos.

Mesmo assim, com as terapias atuais disponíveis, é estimado que apenas um em cada quatro pacientes com DN refira um alívio da dor superior a 50%. Para além disto, os fármacos atualmente disponíveis produzem diversos efeitos adversos significativos, tais como tonturas e sonolência, que afetam negativamente a qualidade de vida dos pacientes.

A continuação da investigação sobre a organização, funcionamento e alterações do sistema nociceptivo da DN, o desenvolvimento de novos fármacos, os estudos adicionais com fármacos existentes isolados ou em combinação, a identificação de tratamentos não-farmacológicos eficazes e seus mecanismos de ação e o desenvolvimento de estratégias para prevenir a DN são, portanto, imprescindíveis para o avanço da gestão da DN.

BIBLIOGRAFIA

- Abott. (4 de Outubro de 2013). A Study comparing the efficacy and safety of ABT-652 to placebo in subjects with diabetic neuropathic pain. Acesso em 6 de Outubro de 2013, disponível em Clinical Trials: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01579279>
- Abriel, H. (2007). Roles and regulation of the cardiac sodium channel Nav1.5: Recent insights from experimental studies. *Cardiovascular Research* , 76(3), 381-389.
- Álamo, C., Cuenca, E., Guerra, J. A., Lopez-Muñoz, F., & Zaragoza, F. (2005). *Guía Farmacológica de Analgésicos* . Madrid, España: Arán Ediciones.
- Amir, R., Liu, C. N., Kocsis, J. D., & Devor, M. (2002). Oscillatory mechanism in primary sensory neurones. *Brain* , 125(2), 421-435.
- Araújo, D. S., Silva, H. R., & Freitas, R. M. (2010). Carbamazepina: Uma revisão da literatura. *Revista eletrônica de farmácia* , 7, 30-45.
- Arcion. (20 de Julho de 2010). Arcion Therapeutics topical gel candidate, ARC-4558, demonstrates significant pain reduction in phase 2b trial for painful diabetic neuropathy. Acesso em 6 de Outubro de 2013, disponível em Arcion Therapeutics: http://www.arciontherapeutics.com/_assets/docs/press-releases/pr_2010_07_20.pdf
- Báron, M. G., & Gallego, A. O. (2003). *Dolor y Cancer*. Madrid, España: Médica Panamericana.
- Baron, R. (1998 Maio/Junho). The influence of sympathetic nerve activity and catecholamines on primary afferent neurons. *Newsletter IASP*, 3-8.
- Baron, R., Binder, A., & Wasner, G. (2010). Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological. *Lancet Neurology* , 9(8), 807-819.
- Barros, E., & Barros, H. M. (2010). *Medicamento na prática clínica*. Porto Alegre, Brasil: Artmed.

- Birmes, P., Coppin, D., Schmitt, L., & Lauque, D. (2003). Serotonin syndrome: a brief review. *Canadian Medical Association Journal*, 168(11), 1439-1442.
- Blanco, E., Galvez, R., Zamorano, E., López, V., & Pérez, M. (2012). Prevalencia del dolor neuropático (DN), según DN4, em atención primaria. *Semergen*, 38(4), 203-210.
- Blass, J. P. (2011). *Neurochemical mechanisms in disease*. New York, EUA: Springer.
- Borgdorff, A. J., & Choquet, D. (2002). Regulation of AMPA receptor lateral. *Nature*, 417, 649-653.
- Bouhassira, D., Lantéri-Minet, M., Attal, N., Laurent, B., & Touboul, C. (2008). Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*, 136(3), 380-387.
- Boureau, F., Legallicier, P., & Kabir-Ahmadi, M. (2003). Tramadol in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*, 104(1-2), 323-331.
- Brookoff, D. (2002). Chronic Pain: A New Disease? *Hospital Practice*, 35(7), 13-25.
- Brunton, L. L., Chabner, B. A., & Knollmann, B. C. (2011). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics* (12th Edition). New York, EUA: McGraw-Hill companies.
- Bushnell, M. C., Ceko, M., & Low, L. A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature*, 14(7), 502-511.
- Cajaraville, J. P., Pagola, M. A., Tresaco, P. M., Duran, J. A., & Gonzalez, D. A. (2013). Neuralgia del trigémino: radiofrecuencia ganglio de Gasser. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 20(2), 89-100.

- Cardenas, D. D., Warms, C. A., Turner, J. A., Marshall, H., Brooke, M. M., & Loeser, J. D. (2002). Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. *Pain*, 96(3), 365-373.
- Carvalho, M. M. (1999). *Dor: Um estudo multidisciplinar* (2ª Edição). São Paulo, Brasil: Summus.
- Catafau, S. (2006). *Tratado de dolor neuropático*. Madrid, España: Panamericana.
- Catterall, W. A., Reyes, E. P., Snutch, T. P., & Striessnig, J. (2005). Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels. *Pharmacological Reviews*, 57(4), 411-425.
- Chabal, C., Jacobson, L., Russell, L. C., & Burchiel, K. J. (1992). Pain response to perineuromal injection of normal saline, epinephrine, and lidocaine in humans. *Pain*, 49(1), 9-12.
- Chen, Y., Michaelis, M., Janig, W., & Devor, M. (1996). Adrenoreceptor Subtype Mediating Sympathetic-Sensory Coupling in Injured Sensory Neurons. *Journal of Neurophysiology*, 76(6), 721-730.
- Collins, S., Sigtermans, M. J., Dahan, A., Zuurmond, W. W., & Perez, R. S. (2010). NMDA receptor antagonists for the treatment of neuropathic pain. *Pain Medicine*, 11(11), 1726-1742.
- Convergence Pharmaceuticals. (19 de Julho de 2011). Convergence Pharmaceuticals Announces Start of Phase II Study for its Selective Nav 1.7 blocker CNV1014802. Acesso em 6 de Outubro de 2013, disponível em http://www.convergencepharma.com/index.asp?page_id=28
- Cordon, F. C., & Lemonica, L. (2002). Complex regional pain syndrome: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnostic tests and therapeutic proposals. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 52(5), 618-627.

- Costa, C. M. (Nov-Dez de 2009). Dor Neuropática - Novos conceitos, expressão clínica e desafios terapêuticos. Acesso em 20 de Julho de 2012, disponível em Sociedade Brasileira para o Estudo de Dor: http://www.dor.org.br/profissionais/arquivos/dor_neuropatica_novos_conceitos.pdf
- Cruccu, G., Sommer, C., Anand, P., Attal, N., Baron, R., Garcia-Larrea, L., ... Treede, R. D. (2010). EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *European Journal of Neurology*, 17(8), 1010-1018.
- Darien, C. T. (28 de Outubro de 2011). News: Cyt-1010. Acesso em 6 de Outubro de 2013, disponível em CytogelPharma: <http://www.cytogelpharma.com/news.html>
- Devor, M. (2001). Neuropathic pain: what do we do with all these theories? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 45(9), 1121-1127.
- Dick, I. E., Brochu, R. M., Purohit, Y., Kaczorowski, G. J., Martin, W. J., & Priest, B. T. (2007). Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants. *The Journal of Pain*, 8(4), 315-324.
- Dickenson, A. H. (1991). Recent advances in the physiology and pharmacology of pain: plasticity and its implications for clinical analgesia. *Journal of Psychopharmacology*, 5(4), 342-351.
- Direção Geral de Saúde. (23 de Novembro de 2011). Norma da Direção Geral de Saúde nº043/2011. *Terapêutica da Dor Neuropática*.
- Duhmke, R. M., Hollingshead, J., & Cornblath, D. R. (2005). Tramadol for neuropathic pain. *The Cochrane Library*, 19(3).
- Duran, M., Laporte, J. R., & Capellà, D. (2004). Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del Cannabis y el sistema cannabinoide. *Medicina Clínica*, 122, 390-398.

- Durect. (1 de Outubro de 2013). ELADUR ® (TRANSDUR ®-Bupivacaína). Acesso em 6 de Outubro de 2013, disponível em http://www.durect.com/wt/durect/page_name/bupivacaine
- Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Backonja, M., Farrar, J. T., Finnerup, N. B., Jensen, T. S., ... Wallace, M. S. (2007). Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain*, 132(3), 237-251.
- Eide, P. K., Jorum, E., Stubhaug, A., Bremnes, J., & Breivik, H. (1994). Relief of post-herpetic neuralgia with the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind,. *Pain* , 58(3), 347-354.
- Eisenach, J. C., & Gebhart, G. F. (1995). Intrathecal amitriptyline acts as an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in the presence of inflammatory hyperalgesia in rats. *Anesthesiology* , 83(5), 1046-1054.
- Emson, P. C. (2007). GABA B receptors: structure and function. *Progress in Brain Research* , 160, 43-57.
- European Medicines Agency. (12 de 2009). Cymbalta: duloxetine - Resumo do EPAR destinado ao público. Acesso em 22 de Setembro de 2013, disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000572/WC500036782.pdf
- Fields, H. L. (Novembro de 2007). Pain perception - The dana guide. Acesso em 6 de Setembro de 2013, disponível em The Dana Foundation: http://www.dana.org/news/brainhealth/detail.aspx?id=10072#The_Physiology_of_Pain
- Finnerup, N. B., Otto, M., McQuay, H. J., Jensen, T. S., & Sindrup, S. H. (2005). Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain*, 118(3), 289-305.

- Flores, M. P., Castro, A. P., & Nascimento, J. S. (2012). Analgésicos tópicos. *Revista Brasileira Anestesiologia*, 62(2), 244-252.
- Food and Drug Administration. (17 de Maio de 2013). Orange book: Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. Acesso em 20 de Setembro de 2013, disponível em <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>
- Freynhagen, R., Baron, R., Gockel, U., & Tolle, T. (2006). painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Current Medical Research and Opinion*, 22(10), 1911-1920.
- Furst, S. (1999). Transmitters involved in antinociception. *Brain Research Bulletin*, 48(2), 129-141.
- Galvão, A. C. (2005). *Dor neuropática: tratamento com anticonvulsivantes*. São Paulo, Brasil: Segmento Farma.
- Ganong, W. F. (2005). *Fisiologia Médica* (22ª Edição). Porto Alegre, Brasil: ARTMED.
- Gilron, I., Watson, C. P., Cahill, C. M., & Moulin, D. E. (2006). Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *Canadian Medical Association Journal*, 175(3), 265-275.
- Gimbel, J. S., Richards, P., & Portenoy, R. K. (2003). Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*, 60(6), 927-934.
- Goldstein, D. J., Lu, Y., Detke, M. J., Lee, T. C., & Iyengar, S. (2005). Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*, 116(1-2), 109-118.
- Grachev, I. D., Fredrickson, B. E., & Apkarian, A. V. (2000). Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain*, 89(1), 7-18.

- Grachev, I. D., Fredrickson, B. E., & Apkarian, A. V. (2002). Brain chemistry reflects dual states of pain and anxiety in chronic low back pain. *Journal Neural Transmission*, 109(10), 1308-1334.
- Grothe, D. R., Scheckner, B., & Albano, D. (2004). Treatment of pain syndromes with venlafaxine. *Pharmacotherapy*, 24(5), 621-629.
- Gussev, A., Rzanny, R., Gullmar, D., & Scholle, H. C. (2011). H-MR spectroscopic detection of metabolic changes in pain processing brain regions in the presence of non-specific chronic low back pain. *Neuroimage*, 54(2), 1315-1323.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2006). *Textbook of Medical Physiology* (11^a Edição). Philadelphia, EUA: Elsevier Saunders.
- Gwilym, S. E., Filippini, N., Douaud, G., Carr, A. J., & Tracey, I. (2010). Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis & Rheumatism*, 62(10), 2930-2940.
- Haanpää, M., & Treede, R. D. (Setembro, 2010). Diagnosis and classification of neuropathic pain. *Pain Clinical updates*, 18 (7).
- Hall, G. C., Morant, S. V., Carroll, D., Gabriel, Z. L., & McQuay, H. J. (2013). An observational descriptive study of the epidemiology and treatment of neuropathic pain in a UK general population. *BMC Family Practice*, 14(28), 1471-1481. doi: 10.1186/1471-2296-14-28.
- Hammack, J. E., Michalak, J. C., Loprinzi, C. L., Sloan, J. A., Novotny, P. J., Soori, G. S., ... Johnson, J. A. (2002). Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain*, 98(1-2), 195-203.

- Harati, Y., Gooch, C., Swenson, M., Edelman, S., Greene, D., Raskin, P., ... Kamin M. (1998). Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*, 50(6), 1842-1846.
- Harris, R. E., Sundgren, P. C., Craig, A. D., Kirshenbaum, E., Sen, A., Napadow, V., Clauw, D. J. (2009). Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis Rheumatism*, 60(10), 3146-3152.
- Harris, R., Sundgren, P. C., Yuxi, P., Hsu, M., Petrou, M., Kim, S.-H., ... Clauw, D. J. (2008). Dynamic levels of glutamate within the insula are associated with improvements in multiple pain domains in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 58(3), 903-907.
- Hehn, C. A., Baron, R., & Woolf, C. J. (2012). Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron*, 73(4), 638-652.
- Hemmings, H. C., & Hopkins, P. M. (2006). *Foundations of Anesthesia* (2^a Edition). Philadelphia, EUA: Elsevier.
- Huse, E., Larbig, W., Flor, H., & Birbaumer, N. (2001). The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain*, 90(1-2), 47-55.
- Ibuki, T., Hama, A. T., Wang, X. T., Pappas, G., & Sagen, J. (1997). Loss of GABA-immunoreactivity in the spinal dorsal horn of rats with peripheral nerve injury and promotion of recovery by adrenal medullary grafts. *Neuroscience*, 76(3), 845-858.
- Ikeda, H., Tsuda, M., Inoue, K., & Murase, K. (2007). Long-term potentiation of neuronal excitation by neuron-glia interactions in the rat spinal dorsal horn. *The European Journal of Neuroscience*, 25(5), 1297-1306.

INFARMED. (23 de Janeiro de 2009). Resumo das características do medicamento: oxcarbazepina. Acesso em 20 de Setembro de 2013, disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3272&tipo_doc=rcm

INFARMED. (7 de Agosto de 2009). Resumo das características do medicamento: Topiramato. Acesso em 20 de Setembro de 2013, disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41709&tipo_doc=rcm

INFARMED. (23 de Janeiro de 2009). Resumo das características do medicamento: carbamazepina. Acesso em 30 de Setembro de 2013, disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29249&tipo_doc=rcm

INFARMED. (13 de Dezembro de 2010). Resumo das características do medicamento: Amitriptilina. Acesso em 20 de Setembro de 2013, disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=136&tipo_doc=rcm

INFARMED. (21 de Setembro de 2012). Resumo das características do medicamento: Lamotrigina. Acesso em 20 de Setembro de 2013, disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43743&tipo_doc=rcm

INFARMED. (25 de Maio de 2012). Resumo das características do medicamento: Dolban 0,75 mg/g creme. Acesso em 30 de Setembro de 2013, disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53164&tipo_doc=rcm

INFARMED. (15 de Abril de 2012). Resumo das características do medicamento: Venlafaxina. Acesso em 22 de Setembro de 2013, disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43057&tipo_documento=fi

Inoue, M., Rashi, M. H., Fujita, R., Contos, J. J., Chun, J., & Ueda, H. (2004). Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signaling. *Nature Medicine*, 10(7), 712-718.

International Association for the Study of Pain. (22 de Maio de 2012). IASP Taxonomy. Acesso em 15 de Junho de 2013, disponível em http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain_Definitions

Jain, K. K. (8 de Janeiro de 2013). Central neuropathic pain. Acesso em 2013 de Julho de 2013, disponível em Neurology MedLink: <http://www.medlink.com/medlinkcontent.asp>

Jain, N., Sherre, L. F., & Kaas, J. H. (1998). Reorganization of somatosensory cortex after nerve and spinal cord injury. *Physiology*, 13, 143-149.

Johnson, J., & Ascher, P. (1987). Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature*, 325(6104), 529-531.

Jones, S. W. (1998). Overview of voltage-dependent calcium channels. *Journal Bioenergetics Biomembranes*, 30(4), 299-312.

Julius, D., & Basbaum, A. I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413(6852), 203-210.

Kapczinski, F., Quevedo, J., & Izquierdo, I. (2011). *Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos* (3ª Edição). Porto Alegre, Brasil: Artmed.

- Khalifa, M., Daleau, P., & Turgeon, A. J. (1999). Mechanism of sodium channel block by venlafaxine in guinea pig ventricular myocytes. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 291(1), 280-284.
- Khoromi, S., Cui, L., Nackers, L., & Max, M. B. (2007). Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain*, 13(1-2), 66-75.
- Kiefer, R. T., Rohr, P., Ploppa, A., Dieterich, H. J., Grothusen, J., Koffler, S., ... Schwartzman R. J. (2008). Efficacy of ketamine in anesthetic dosage for the treatment of refractory complex regional pain syndrome: an open-label phase II study. *Pain*, 9(8), 1173-1201.
- Klaumann, P. R., Wouk, A., & Sillas, T. (2008). Patofisiologia da Dor. *Archives of Veterinary Science*, 13(1), 1-12.
- Knabl, J., Witschi, R., Hösl, K., Reinold, H., Zeilhofer, U. B., Ahmadi, S., ... Zeilhofer, H. U. (2008). Reversal of pathological pain through specific spinal GABAA receptor subtypes. *Nature*, 451(7176), 330-334.
- Kokotilo, K. J., Eng, J. J., & Curt, A. (2009). Reorganization and preservation of motor control of the brain in spinal cord injury: A systematic review. *Journal of Neurotrauma*, 26(11), 2113-2126.
- Kraychete, D. C., & Sakata, R. K. (2011). Neuropatias periféricas dolorosas. *Revista Brasileira Anestesiologia*, 61(5), 641-658.
- Kraychete, D. C., Gozzani, J. L., & Kraychete, A. C. (2008). Neuropathic pain – Neurochemical aspects. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 58(5), 492-505.
- Kyowa Kirin. (19 de Julho de 2013). Research & development: Pipeline. Acesso em 6 de Outubro de 2013, disponível em http://www.kyowa-kirin.com/research_and_development/pipeline/

- Lai, J., Luo, M.-C., Chen, Q., Ma, S., Gardell, L. R., Ossipov, M. H., Porreca, F. (2006). Dynorphin A activates bradykinin receptors to maintain neuropathic pain. *Nature Neuroscience*, 9(12), 1534-1540.
- Lerner, B. R. (1979). *Introdução ao estudo da fisiologia humana* (5ª Edição). São Paulo, Brasil: EDART.
- Lin, K. (2011). Topiramato: Uma Molécula Multifacetada. *Revista Neurociência*, 19(1), 8-9.
- Lopes, J. M. (2003). *Fisiopatologia da dor*. Lisboa: Permanyer Portugal.
- Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J. C., Moro, M. A., & Portolés, A. (2008). *Farmacología básica y clínica* (18ª Edición). Madrid, España: Panamericana.
- Luo, Z. D., Chaplan, S. R., Higuera, E. S., Sorkin, L. S., Stauderman, K. A., Williams, M. E., Yaksh, T. L. (2001). Upregulation of dorsal root ganglion $\alpha 2\delta$ calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *The Journal of Neuroscience*, 21(6), 1868-1875.
- Maarrawi, J., Peyron, R., Mertens, P., Costes, N., Magnim, M., Sindou, M., ... Garcia-Larrea, L. (2007). Differential brain opioid receptor availability in central and peripheral neuropathic pain. *Pain*, 127(1-2), 183-194.
- Macintyre, P., Scott, D., Schug, S., Visser, E., & Walker, S. (2010). *Acute Pain Management: Scientific Evidence* (3º Edição). Melbourne, EUA: ANZCA & FPM.
- Manica, J. (2008). *Anestesiologia: Princípios e técnicas* (3ª Edição). Porto Alegre, Brasil: Artmed.
- Marieb, E. N., & Hoehn, K. N. (2001). *Human anatomy & physiology* (5th edition). San Francisco, EUA: Pearson.

- Mateos, R. G. (2009). *Manual práctico del dolor neuropático*. Barcelona, España: Elsevier.
- Matthews, E. A., & Dickenson, A. H. (2001). Effects of spinally delivered N- and P-type voltage-dependent calcium channel antagonists on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathy. *Pain*, 92(1-2), 235-246.
- Mayer, M. L., Westbrook, G. L., & Guthrie, P. B. (1984). Voltage-dependent block by Mg^{2+} of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature*, 309(5965), 261-263.
- McLachlan, E. M., Janig, W., Devor, M., & Michaelis, M. (1993). Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature*, 363(6429), 543-546.
- Medeiros, L. (2005). *Opióides*. Lisboa: Permanyer Portugal.
- Meier, T., Wasner, G., Faust, M., Kuntzer, T., Oschsner, F., Hueppe, M., et al. (2003). Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*, 106(1-2), 151-158.
- Merck KGaA. (4 de Outubro de 2013). Neuropathic pain management (M-F0434). Acesso em 6 de Outubro de 2013, disponível em Clinical Trials: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01263132>
- Metz, A. E., Yau, H. J., Centeno, M. V., Apkarian, A. V., & Martina, M. (2009). Morphological and functional reorganization of rat medial prefrontal cortex in neuropathic pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 106(7), 2423-2428.
- Mhalla, A., Andrade, D. C., Baudic, S., Perrot, S., & Bouhassira, D. (2010). Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain*, 149(3), 495-500.

- Michaelis, M., Devor, M., & Janig, W. (1996). Sympathetic modulation of activity in rat dorsal root ganglion neurons changes over time following peripheral nerve injury. *Journal of Neurophysiology*, 76(2), 753-763.
- Mogil, J. S. (2012). Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nature*, 13(12), 859-866.
- Moore, K. A., Kohno, T., Karchewski, L. A., Scholz, J., Baba, H., & Woolf, C. J. (2002). Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *The Journal of Neuroscience*, 22(15), 6724-6731.
- Moreno, R. A., Moreno, D. H., & Soares, M. B. (1999). Psicofarmacologia de antidepressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 21, 24-40.
- Moriarty, O., McGuire, B. E., & Finn, D. P. (2011). The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Progress in Neurobiology*, 93(3), 385-404.
- Morley, J. S., Bridson, J., Nash, T. P., Miles, J. B., White, S., & Makin, M. K. (2003). Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double-blind randomized controlled crossover trial. *Palliative Medicine*, 17(7), 576-587.
- Moyes, C. D., & Schulte, P. M. (2010). *Princípios de fisiologia animal* (2ª Edição). Porto Alegre, Brasil: Artmed.
- Naish, J., Court, D. S., & Revest, P. (2009). *Medical sciences*. New York, EUA: Elsevier.
- Namaka, M., Gramlich, C. R., Ruhlen, D., Melanson, M., Sutton, I., & Major, J. (2004). A treatment algorithm for neuropathic pain. *Clinical Therapeutics*, 26(7), 951-979.

- Narita, N., Kaneko, C., Miyoshi, K., Nagumo, Y., Kuzumaki, N., Nakajima, M., ... Suzuki, T. (2006a). Chronic pain induces anxiety with concomitant changes in opioidergic function in the amygdala. *Neuropsychopharmacology*, 31(4), 739-750.
- Narita, M., Kuzumaki, N., Narita, M., Kaneko, C., Hareyama, N., Miyatake, M., ... Suzuki, T. (2006b). Chronic pain-induced emotional dysfunction is associated with astrogliosis due to cortical delta-opioid receptor dysfunction. *Journal of Neurochemistry*, 97(5), 1369-1378.
- Neto, O. A., & Machado, A. (2009). *Dor: Princípios e prática*. Porto Alegre, Brasil: Artmed.
- NeuroAxon Inc. (4 de Outubro de 2013). Efficacy, tolerability, and safety of NXN-462 in patients with post-herpetic neuralgia. Acesso em 6 de Outubro de 2013, disponível em Clinical Trials: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01748877>
- Nickel, F. T., Seifert, F., Lanz, S., & Maihöfner, C. (2012). Mechanisms of neuropathic pain. *European Neuropsychopharmacology*, 22(2), 81-91.
- Nightingale, S. (2012). The neurophatic pain market. *Nature Reviews*, 11(2), 101-102.
- Nosek, T. M. (1996). Essentials of human physiology: A multimedia resource for physiology and anatomy. Acesso em 20 de Setembro de 2013, disponível em: <http://humanphysiology.tuars.com/program/start.htm>
- Ochoa, J., Bendabis, S., Cavazos, J., Talavera, F., Passaro, E. A., & Riche, W. (14 de Maio de 2103). Antiepileptic drugs. Acesso em 26 de Setembro de 2013, disponível em Medscape: <http://emedicine.medscape.com/article/1187334-overview#aw2aab6b3>
- Oliveira, C. M., Sakata, R. K., Issy, A. M., & Garcia, J. B. (2004). Ketamine and preemptive analgesia. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 54(5), 739-752.

- Olney, N., & Rosen, H. (2010). AVP-923, a combination of dextromethorphan hydrobromide and quinidine sulfate for the treatment of pseudobulbar affect and neuropathic pain. *IDrugs: the investigational drugs journal*, 13(4), 254-265.
- Ossipov, M. H., Dussor, G. O., & Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3779-3787.
- Ostenfeld, T., Krishen, A., Lai, R. Y., Bullman, J., Baines, A. J., Green, J., et al. (2013). Analgesic efficacy and safety of the novel p38 MAP kinase inhibitor, losmapimod, in patients with neuropathic pain following peripheral nerve injury: a double-blind, placebo-controlled study. *European Journal of Pain*, 17(6), 844-857.
- Palmeira, C. C., Ashmawi, H. A., & Posso, I. P. (2011). Sexo e percepção da dor e analgesia. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 61, 814-828.
- Pan, H.-L., Wu, Z.-Z., Zhou, H.-Y., Chen, S.-R., Zhang, H.-M., & Li, D.-P. (2008). Modulation of pain transmission by G-protein-coupled receptors. *Pharmacology & Therapeutics*, 117(1), 141-161.
- Pancrazio, J. J., Kamatchi, G. L., Roscoe, A. K., & Lynch, C. (1998). Inhibition of neuronal Na⁺ channels by antidepressant drugs. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 284(1), 208-214.
- Patapoutian, A., Tate, S., & Woolf, C. J. (2009). Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. *Nature*, 461(1), 55-68.
- Paxinos, G. (2004). *The rat nervous system*. Califórnia, EUA: Elsevier.
- Pfizer. (9 de Agosto de 2012). Pfizer Pipeline. Acesso em 6 de Outubro de 2013, disponível em http://www.pfizer.com/sites/default/files/product-pipeline/pipeline_2012_0809.pdf

- PharmaEste. (11 de Setembro de 2012). PHE377: A novel clinical-stage TRPV1 antagonist devoid of “class” side effects for the treatment of chronic pain syndromes. Acesso em 6 de Outubro de 2013, disponível em http://www.pharmeste.com/repository/contenuti/paragrafi/file/PharmEste_Leaflet_2012.pdf
- Pimparel, M. M., & Marques, C. R. (1998). *Dor oncológica - Guia prático*. Porto: Novartis.
- Portal da Saúde. (1 de Novembro de 2005). Cuidados Paliativos: Dor. Acesso em 15 de Junho de 2013, disponível em <http://www.portaldasaude.pt/portal/contenudos/enciclopedia+da+saude/ministerios+saude/cuidados+paliativos/dor.htm>
- Purves, D., Augustine, D. G., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A. S., McNamara, J. O., Williams S. M. (2004). *Neuroscience* (3th Edition). Massachusetts, EUA: Sinauer Associate.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A. S., McNamara, J. O., Williams, S. M. (2001). *Neuroscience* (2ª Edição). Sunderland, EUA: Sinauer Associates.
- Queiroz, S. L., & Batista, A. A. (1999). Funções biológicas do óxido nítrico. *Quimica Nova*, 22(4), 584-589.
- Quintal, M. d. (2004). *Dor neuropática*. Lisboa: Permanyer Portugal.
- Raja, S. N., Haythornthwaite, J. A., Papagallo, M., Clark, M. R., Trivison, T. G., Sabeen, S., ... Max, M. B. (2002). Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*, 59(7), 1015-1021.
- Ramachandran, V. S., & Hirstein, W. (1998). The perception of phantom limbs. *Brain*, 121, 1603-1630.

- Rang, H. P., Dale, M. M., Riller, J. M., & Flower, R. J. (2003). *Rang & Dale farmacologia* (5ª Edição). Rio de Janeiro, Brasil: Elsevier.
- Raskin, J., Pritchett, Y. L., Wang, F., D'Souza, D. N., Waninger, A. L., Iyengar, S., Wernicke, J. F. (2005). A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine*, 6(5), 346-356.
- Raskin, J., Smith, T. R., Wong, K., Pritchett, Y. L., D'Souza, D. N., Iyengar, S., Wernicke, J. F. (2006). Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Journal of palliative Medicine*, 9(1), 29-40.
- Relevare Pharmaceuticals. (2011). Research & development pipeline. Acesso em 6 de Outubro de 2013, disponível em http://www.relevarepharma.com/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=4&Itemid=7
- Reyes-Escogido, M. L., Gonzalez-Mondragon, E. G., & Tzompantzi, E. V. (2011). Chemical and pharmacological aspects of capsaicin. *Molecules*, 16(2), 1253-1270.
- Robinson, L. R., Czerniecki, J. M., Ehde, D. M., Edwards, W. T., Judish, D. A., Goldberg, M. L., ... Jensen, M. P. (2004). Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Physical Medicine and Rehabilitation*, 85(1) 1-6.
- Roques, B. P., Fournié-Zaluski, M.-C., & Wurm, M. (2012). Inhibiting the breakdown of endogenous opioids and cannabinoids to alleviate pain. *Nature*, 11(4), 292-310.
- Rotta, N. T., Ohlweiler, L., & Riesgo, R. S. (2007). *Transtornos da aprendizagem: Abordagem neurobiológica e multidisciplinar*. Porto Alegre, Brasil: Artmed.

- Rowbotham, M. C., Goli, V., Kunz, N. R., & Lei, D. (2004). Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double blind, placebo-controlled study. *Pain*, 110(3), 697-706.
- Rowbotham, M. C., Twilling, L., Davies, P. S., Reisner, L., Taylor, K., & Mohr, D. (2003). Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *The New England Journal of Medicine*, 348(13), 1223-1232.
- Salazar, H., Jara-Oseguera, A., & Rosenbaum, T. (2009). El canal TRPV1 como diana para tratar el dolor. *Revista de Neurología*, 48(7), 357-364.
- Samuels, E. R., & Szabadi, E. (2008). Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: Its roles in the regulation of arousal and autonomic function part I: Principles of functional organisation. *Current Neuropharmacology*, 6(3), 235-253.
- Santiago, L. F., Rocha, E. G., Santos, C. L., Pereira, A., Franca, J. G., & Picanço-Diniz, C. W. (2010). S1 to S2 hind- and forelimb projections in the agouti somatosensory cortex: Axon fragments morphological analysis. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 40(4), 339-345.
- Sato, J., & Perl, E. R. (1991). Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science*, 251(5001), 1608-1610.
- Schatzberg, A. F., & Nemeroff, C. B. (2013). *Essentials of clinical psychopharmacology* (3ª Edition). Arlington, EUA: American Psychiatric Publishing.
- Schestatsky, P. (2008). Definição, diagnósticos e tratamento da dor neuropática. *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, 28(3), 177-187.
- Scholz, J., & Woolf, C. J. (2007). The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nature Neuroscience*, 10(11), 1361-1368.

- Scholz, J., Broom, D. C., Youn, D.-H., Mills, C. D., Kohno, T., Suter, M. R., ... Clifford, J. (2005). Blocking caspase activity prevents transynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury. *The Journal of Neuroscience*, 32, 7317-7323.
- Schott, G. D. (1993). Penfield's homunculus: a note on cerebral cartography. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 56(4), 329-333.
- Seifert, F., Kiefer, G., DeCol, R., & Schmelz, M. (2009). Differential endogenous pain modulation in complex-regional pain syndrome. *Brain*, 132, 788-800.
- Semenchuk, M. R., Sherman, S., & Davis, B. (2001). Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology*, 57(9), 1583-1588.
- Seminowicz, D. A., Wideman, T. H., Naso, L., Hatami-Khoroushahi, Z., Fallatah, S., Ware, M. A., ... Stone, L. S. (2011). Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *The Journal of Neuroscience*, 31(20), 7540-7550.
- Shong, S. M., & Bajwa, Z. H. (2003). Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 25, 4-11.
- Siegling, A., Hofmann, H. A., & Denzer, D. (2001). Cannabinoid CB1 receptor upregulation in a rat model of chronic neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*, 415(1), 5-7.
- Silva, A. V., & Cabral, F. R. (2008). Ictogênese, epileptogênese e mecanismo de ação das drogas na profilaxia e tratamento da epilepsia. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 14, 39-45.
- Sinatra, R. S., Jahr, J. S., & Watkins-Pitchford, J. M. (2011). *The essence of analgesia and analgesics*. New York, EUA: Cambridge.

- Sindrup, S. H., Andersen, G., Madsen, C., Smith, T., Brosen, K., & Jensen, T. S. (1999). Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* , 83(1), 85-90.
- Sindrup, S. H., Bach, F. W., Madsen, C., Gram, L. F., & Jensen, T. S. (2003). Venlafaxine versus imipramine in painful poluneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* , 60(8), 1284-1289.
- Sindrup, S. H., Otto, M., Finnerup, N. B., & Jensen, T. S. (2005). Antidepressants in the Treatment of Neuropathic Pain. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* , 96(6), 399-409.
- Stillman, M. (2006). Clinical approach to patients with neuropathic pain. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine*, 73(8), 726-739.
- Tarrytown, N. Y. (7 de Fevereiro de 2012). EpiCept files for AmiKet™ fast track designation. Acesso em 6 de Outubro de 2013, disponível em EpiCept: <http://investor.epicept.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=646531>
- Tasmuth, T., Hartel, B., & Kalso, E. (2002). Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *European Journal of Pain*, 6(1), 17-24.
- Tavares, A., & Coelho, A. T. (2002). *Dicionário actual da Língua Portuguesa* . Porto: Edições Asa.
- Teixeira, M. J. (2011). Fisiopatologia da nocicepção e da supressão da dor. *Jornal Brasileiro de Oclusão, ATM e Dor Orofacial*, 1(4), 329-334.
- Torrance, N., Smith, B., Bennett, M., & Lee, A. (2006). The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *The journal of pain*, 7(4), 281-289.

- Traynelis, S. F., Wollmuth, L. P., McBain, C. J., Menniti, F. S., Vance, K. M., Ogden, K. K., ... Dingledine, R. (2010). Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacological Reviews*, 62(3), 405–496.
- Treede, R. D., Jensen, T. S., Campbell, J. N., Cruccu, G., Dostrovsky, J. O., Griffin, J. W., ... Serra, J. (2008). Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70(18), 1630-1635.
- Tremont-Lukats, I. W., Challapalli, V., McNichol, E. D., Lau, J., & Carr, D. B. (2005). Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neurophatic pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*, 101(6), 1738-1749.
- VistaGen Therapeutics. (23 de Janeiro de 2012). Lead prodrug candidate is being developed for chronic neuropathic pain. Acesso em 6 de Outubro de 2013, disponível em <http://www.vistagen.com/?p=1061>
- Wallace, M. S., Kudrow, D. B., McElveen, W. A., Drass, M. J., Webster, L. R., Huddleston, J. J., ... Langecker, P. (2008 de Maio de 2008). Clinical trial results: A randomized, double-blind, placebo-controlled, trial of a three-day bupivacaine patch (ELADUR™) in patients with post-herpetic neuralgia. Acesso em 6 de Outubro de 2013, disponível em Durect: http://www.durect.com/pdf/ELADUR_APS_2008_Poster_FINAL.pdf
- Wang, G. K., Russell, C., & Wang, S.-Y. (2004). State-dependent block of voltage-gated Na⁺ channels by amitriptyline via the local anesthetic receptor and its implication for neuropathic pain. *Pain*, 110(1-2), 166-174.
- Watson, C. P., & Babul, N. (1998). Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology*, 50(6), 1837-1841.
- Watson, C. P., Moulin, D., Watt-Watson, J., Gordon, A., & Eisenhoffer, J. (2003). Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain*, 75(1-2), 71-78.

- Weller, M., Montpied, P., & Paul, S. M. (1994). NMDA receptor-mediated excitoprotection of cultured cerebellar granule neurons fails to alter glutamate-induced expression of c-fos and c-jun mRNAs. *Molecular Brain Research*, 22, 227-235.
- Wernicke, J. F., Pritchett, Y. L., D'Souza, D. N., Waninger, A., Tran, P., Iyengar, S., Raskin, J. (2006). A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*, 67(8), 1411-1420.
- Wilder-Smith, C. H., Hill, L. T., & Laurent, S. (2005). Postamputation pain and sensory changes in treatment-naïve patients: characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. *Anesthesiology*, 103(3), 619-628.
- Wood, J. N., Boorman, J. P., Okuse, K., & Baker, M. D. (2004). Voltage-gated sodium channels and pain pathways. *Journal of Neurobiology*, 61(1), 55-71.
- Woolf, C. J. (1995). Somatic pain pathogenesis and prevention. *British Journal of Anaesthesia*, 75(2), 169-176.
- Woolf, C. J. (2004). Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. *Live Science*, 74(21), 2606-2610.
- Woolf, C. J., & Mannion, R. J. (1999). Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The Lancet*, 353(9168), 1959-1964.
- Xenon . (11 de Dezembro de 2012). Xenon's XEN402 ointment significantly relieves pain in patients with post herpetic neuralgia. Acesso em 6 de Outubro de 2013, disponível em <http://www.xenon-pharma.com/2011/05/xenon%E2%80%99s-xen402-ointment-significantly-relieves-pain-in-patients-with-post-herpetic-neuralgia/>

- Xu, Q., & Yaksh, T. L. (2011). A brief comparison of the pathophysiology of inflammatory versus neuropathic pain. *current opinion anaesthesiology* , 24(4), 400-407.
- Yawn, B. P., Wollan, P. C., Weingarten, T. N., Watson, J. C., Hooten, W. M., & Melton, L. J. (2009). The prevalence of neuropathic pain: Clinical evaluation compared with screening tools in a community population. *Pain Medicine*, 10(3), 586-593.
- Yucel, A., Ozyalcin, S., Talu, G. K., Kizitan, E., Yucel, B., Andersen, O. K., ... Disci, R. (2005). The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *European Journal of Pain*, 9(4), 407-416.
- Yudcovitch, L. B. (s.d.). The use of anesthetics, steroids, non-steroidals, and central-acting analgesics in the management of ocular pain. Acesso em 30 de Setembro de 2013, disponível em Pacific University Oregon: <http://www.pacificu.edu/optometry/ce/courses/22746/ocularpainpg3.cfm#Anesthetics>
- Zhang, X., Bao, L., Shi, T. J., Ju, G., & Hokfelt, T. (1997). Down-regulation of μ -opioid receptors in rat and monkey dorsal root ganglion neurons and spinal cord after peripheral axotomy. *Neuroscience*, 82(1), 223-240.
- Zhao, M. G., Toyoda, H., Wang, Y. K., & Zhuo, M. (2009). Enhanced synaptic long-term potentiation in the anterior cingulate cortex of adult wild mice as compared with that in laboratory mice. *Molecular Brain* , 2(11), 1-6.
- Zimmermann, M. (2001). Pathobiology of neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*, 429, 23-37.